

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. R. A. Pfeiffer

DAS „NICHT-FLUORESZIERENDE“ Y CHROMOSOM

Bericht über drei bisher
unveröffentlichte Beobachtungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Günter Stelzl
aus Immenreuth/Opf.

1983

1983 # 149

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. R. A. Pfeiffer

DAS „NICHT-FLUORESZIERENDE“ Y CHROMOSOM

Bericht über drei bisher
unveröffentlichte Beobachtungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Günter Stelzl
aus Immenreuth/Opf.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. R.A. Pfeiffer

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. DAS Y CHROMOSOM	2
II.1 MORPHOLOGIE UND AUFBAU	2
II.2 GENETISCHE FUNKTION	4
III. DAS "NICHT-FLUORESZIERENDE" Y CHROMOSOM	4
IV. LITERATURKASUISTIK	6
V. EIGENE BEOBACHTUNGEN	19
V.1 FALL 1: H.R.	19
V.2 FALL 2: A.F.	29
V.3 FALL 3: M.H.	38
VI. DISKUSSION	46
VI.1 PHÄNOTYPOLOGIE	46
VI.2 GENOTYPOLOGIE	54
VI.3 KOMMENTAR	58
VII. ZUSAMMENFASSUNG	66
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	69

I. EINLEITUNG

Die erstmalige Beschreibung von Chromosomen - eine 1888 von Waldeyer eingeführte Bezeichnung - verdankt man Nägeli, der im Jahre 1842 an Staubfadenhaarzellen von Tradescantia den Vorgang der Mitose und die äquale Teilung der Zellen und Kerne beobachtete. 40 Jahre später konnte Flemming eine weitgehend zutreffende Darstellung der allgemeinen Morphologie der menschlichen Chromosomen liefern. Seine Zahlenangabe von 22 bis 28 je Zelle lag jedoch weit abseits der Realität.

Gerade die Bestimmung der genauen Anzahl der Chromosomen erwies sich aufgrund der lange Zeit ungenügenden Darstellungs- und Trennungsmethoden als ein großes Problem. Die Zahlenangaben schwankten zwischen 16 und 47 (Winiwarter 1912). 1923 gab Painter die Zahl 48 an, die jahrzehntelang als richtig betrachtet wurde. Endlich gelang es 1956 T j i o und L e v a n mit Hilfe verbesserter Methoden, die Modalzahl mit 46 endgültig festzulegen.

Der diploide Chromosomensatz der somatischen Zellen setzt sich aus 22 morphologisch verschiedenen Paaren von homologen Chromosomen, den Autosomen, und den heterologen Geschlechtschromosomen, dem weiblichen X und dem männlichen Y Gonosom, zusammen.

Ende der 50er und Anfang der 60er Jahre erlebte die klinische Zytogenetik einen ungeahnten Aufschwung. In rascher Folge wurden zahlreiche Chromosomenaberrationen als Ursache von Mißbildungskomplexen und längst bekannten Krankheitsbildern entdeckt. Eingeleitet wurde diese Entwicklung durch die Entdeckung der Trisomie 21 als Ursache des Mongolismus durch L e j e u n e, T u r p i n und G a u t i e r (1959).

Zunächst standen die numerischen Aberrationen im Vordergrund. Erst durch die Einführung der verschiedenen Methoden zur selektiven Denaturierung Anfang der 70er Jahre gelang es, die Chromosomen differenziert anzufärben. Die verschiedenen Bezirke werden entweder als *euchromatisch* oder *heterochromatisch* bezeichnet, die, wie Heitz Ende der 20er Jahre erkannt hatte, möglicherweise auf unterschiedliche Kondensation der Chromosomenabschnitte zurückgehen.

Als heterochromatisch werden nicht nur bestimmte Chromosomenabschnitte, sondern auch ein Funktionszustand des X Chromosoms bezeichnet. Dabei handelt es sich aber um funktionelles, in seinem Kontraktionszustand reversibles Heterochromatin, im Gegensatz zu dem konstitutiven Heterochromatin.

Dieses kommt um das Kinetochor und an sekundären Einschnürungen, sowie im distalen Teil des Y Chromosoms vor. Beide Arten sind jedoch im Unterschied zum Euchromatin stärker spiralisiert, replizieren in der S-Phase relativ spät und werden als genetisch inaktiv aufgefaßt.

II. D A S Y C H R O M O S O M

II.1 MORPHOLOGIE UND AUFBAU

Ein normales Y Chromosom ist eines der kleinsten Chromosomen, akrozentrisch und ähnelt damit den vier akrozentrischen Chromosomen der G-Gruppe. Seine langen Arme liegen in der Regel eng parallel.

Der distale Teil des langen Arms besteht aus konstitutivem Heterochromatin, während sich die kurzen Arme und der proximale Anteil aus Euchromatin zusammensetzen.

Diese Zusammensetzung ist für die bei den verschiedenen Färbemethoden für das Y Chromosom teilweise sehr charakteristischen Befunde verantwortlich.

Relativ unspezifisch verhält sich das Y Chromosom bei konventionellen Färbungen. Gelegentlich ist es im Vergleich zu den anderen Chromosomen stark angefärbt.

Eine wesentliche Bedeutung für die Identifikation des Y Chromosoms hat die Farbstoff-Fluorchromierung mit Quinacrin, bei der sich der distale Abschnitt durch seine brillante Fluoreszenz deutlich von allen übrigen Chromosomen abhebt.

Der gleiche Abschnitt färbt sich durch alkalische Denaturierung (C-Bänderung) und Giemsa-Färbung dunkel.

Die differentielle Denaturierung (G-Bänderung) und ihre Umkehrung (R-Bänderung) liefern im wesentlichen die gleiche Information wie die Q-Bänderung und lassen gleichfalls den distalen Abschnitt von Yq stärker hervortreten.

Bei autoradiographischen Untersuchungen stellt sich das Y Chromosom als ausgesprochen spätreplizierendes Chromosom dar, das seine DNA-Replikation erst gegen Ende der S-Phase beendet.

Das Y Chromosom enthält alle Fraktionen (I - IV) der Satelliten DNA, die aus hochrepetitiven DNA-Sequenzen bestehen.

Aus Analysen mit Restriktions-Enzymen erhält man 3 ganz spezifische, nur dem Y eigene DNA-Fraktionen:

Ein 3.41 Kilobasen-Fragment, das proportional zur Länge des fluoreszierenden Teils ist, und ein 2.1 Kilobasen-Fragment, das aber auch in normalen Y Chromosomen fehlen kann (McKay et al., 78).

Ein weiteres 3.1 Kilobasen-Fragment findet sich am proximalen Ende des q12 Bandes, das dem proximalen Teil des fluoreszierenden Abschnitts entspricht, sowie in dem angrenzenden nicht-fluoreszierenden Abschnitt. Dieses Fragment macht etwa 15 % der gesamten Y-DNA aus (Bostock et al., 78).

II.2 GENETISCHE FUNKTIONEN DES Y CHROMOSOMS

Die genetische Funktion des Y Chromosoms besteht vorwiegend in der Geschlechtsbestimmung. Ist ein Y vorhanden, so entsteht in der Regel ein männliches Individuum, fehlt ein solches Chromosom, so entwickelt sich ein weibliches Individuum. Das Y besitzt also einen "das männliche Geschlecht determinierenden Effekt".

Zweifellos übt das Y Chromosom auch einen Einfluß auf die somatische Entwicklung aus.

So scheint die Skelettreifung durch ein Y verlangsamt zu werden. - Knaben bleiben bis zur Pubertät in der Skelettentwicklung hinter den Mädchen zurück. Dabei besteht wahrscheinlich ein direkter Einfluß des Y auf das Gewebe und nicht indirekt über die Testes bzw. die testikulären Hormone, die einen wachstumssteigernden Effekt besitzen (Bühler, 80).

Das Y Chromosom hat zudem möglicherweise eine unmittelbare Wirkung auf das Körperwachstum (Körpergröße) und auf die Zahnentwicklung.

Es wird auch eine Wirkung auf die Intelligenz und die Psyche angenommen.

III. DAS "N I C H T - F L U O R E S Z I E R E N D E" Y CHROMOSOM

In den letzten Jahren sind zahlreiche Anomalien des Y bekannt geworden. Es wurden Polymorphismen beschrieben, die den heterochromatischen Abschnitt betreffen. Größen und Zahlenabweichungen des Y, die nur durch eine Vermehrung oder Verminderung des Heterochromatins bedingt sind, haben keine Auswirkungen auf den Phänotyp.

Bei allen Strukturaberrationen ist die Form verändert und es liegt meist ein Verlust von Euchromatin vor: Deletionen, Ring-Chromosomen, Isochromosomen des langen oder des kurzen Armes.

Eine Besonderheit stellt das n i c h t - f l u o - r e s z i e r e n d e Y C h r o m o s o m (Ynf) dar.

Dabei läßt der heterochromatische Teil im distalen Abschnitt des langen Armes des Y bei der Q-Bänderung die ansonsten übliche sehr deutliche Fluoreszenz vermissen und zeigt sich auch C-negativ. Länge und Indices der Ynf Chromosomen sind meist regelrecht. Sie unterscheiden sich demnach von denjenigen kleinen Ynf Chromosomen, die deswegen nicht-fluoreszierend sind, weil dieser Abschnitt verlorengegangen ist.

Die erste Beobachtung dieser Art machten 1971 Caspersson et al. durch QM-Fluoreszenz bei vier von sieben Patienten mit einem XO/XY Mosaik.

Später wurden neue Beobachtungen mitgeteilt, wobei es nicht an Versuchen fehlte, diese Eigentümlichkeit zu erklären.

Ziel dieser Arbeit ist es, drei eigene unveröffentlichte Beobachtungen darzulegen und durch eine Analyse aller bisher mitgeteilten Fälle den Stand der Kenntnisse zu bestimmen.

IV. L I T E R A T U R K A S U I S T I K

Seit Einführung der Methoden zur Darstellung eines Farbmusters der Chromosomen, besonders der C- und Q-Banden, wurden zahlreiche Fälle mit einem "nicht-fluoreszierenden Y Chromosom" veröffentlicht. Sie unterschieden sich jedoch bezüglich ihrer Morphologie, so daß eine Einteilung nach bestimmten Kriterien erforderlich ist.

In die Literaturkasuistik wurden ohnehin nur die Fälle aufgenommen, bei denen die Autoren eine einfache Deletion von Yq als Ursache für das anormale Färbeverhalten für höchst unwahrscheinlich halten bzw. völlig ausschließen. Ein als Ynf ausgewähltes Y darf deshalb im Vergleich zum Y Chromosom des Vaters (oder eines gesunden Bruders) und/oder zu den anderen G-Gruppenchromosomen keinen signifikanten Größenunterschied aufweisen, oder, sofern das Ynf kleiner ist als das normale Y des Vaters, muß der schwach fluoreszierende Teil des väterlichen Y Chromosoms im Vergleich dazu deutlich kürzer sein als das gesamte Ynf des Kindes (siehe Abb. 1).

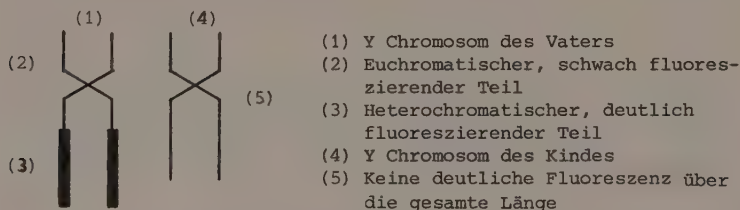


Abb. 1: Um einfache Deletion von (3) als Ursache für Nicht-Fluoreszenz ausschließen zu können, muß gelten:
 $\text{Länge von (2)} < \text{Länge von (5)} < \text{Länge von (2) + Länge von (3)}$

Die kurze Wiedergabe dieser Fälle erfolgte in chronologischer Reihenfolge und nach dem gleichen inhaltlichen Schema.

Alle andersartigen Beobachtungen mit eindeutig deletierten Y Chromosomen oder Y-Ringen, Y-Isochromosomen und

dicentrischen Y, die nicht-fluoreszierend sind, ebenso wie Marker-Chromosomen ohne Bezug zum Y sollen unberücksichtigt bleiben.

Fälle eines vermutlichen Ynf, die in der Zeit vor oder kurz nach der Einführung der Bänderungsverfahren beschrieben wurden, wurden ebenfalls nicht mit erfaßt, auch wenn einige Hinweise für ein Ynf sprechen. Durch unzureichende Untersuchungsmethoden oder ungenügende Erfahrung wurden diese Fälle gar nicht als solche identifiziert (z.B. Desjeux et al., 69; Nars & Bühler, 69; Stevenson et al., 71).

1. Caspersson et al. (71)

Bei vier von sieben Patienten mit XO/XY Mosaizismus wurde ein nicht-fluoreszierendes Y Chromosom ohne Q-Fluoreszenz festgestellt.

1.1 (Fall 2 - siehe auch Fraccaro et al., 66)

Männlich; 12 Jahre; 130 cm (< 3. Perzentile); normale geistige Entwicklung;

Vater 22 Jahre; Mutter 22 Jahre (bei Geburt des Kindes);

Aortenisthmusstenose, Skleroderma circumscripta, verkürztes Metakarpale IV;

Intersexuelles äußeres Genitale, rudimentäre Vagina, Uterus, Eileiter und Germinalzellaplasie der Hoden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / (47,XYnfYnf)

Ynf des Patienten war kleiner als das Y des Vaters, dessen schwach fluoreszierender Teil aber deutlich kleiner war als das gesamte Ynf des Sohnes.

Aufgrund der Größenvergleichsmessungen wird eine einfache Yq Deletion ausgeschlossen und eine eventuelle unbalancierte Translokation in Betracht gezogen.

1.2 (Fall 3)

Weiblich; 20 Jahre; 151 cm (< 10. Perz.) *;

"TURNER-Syndrom"; außerdem Psoriasis, Candidosis und bilaterale Ptosis;

Infantile weibliche äußere Genitalien und bilaterale Streak-Gonaden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / (47,XYnfYnf)

Ynf von üblicher Größe, jedoch deutlich kürzer als Y des Vaters. Wiederum war schwach fluoreszierender Teil des väterlichen Y klar kleiner als gesamtes Ynf des Patienten.

Eine Deletion wird ausgeschlossen; eine unbalancierte Translokation ist möglich.

1.3 (Fall 4)

Männlich; 21 Jahre; 160 cm (< 3. Perz.); Schwachsinn;

Dystopische linke Niere, Atrophie des Nervus opticus und divergenter Strabismus (rechts);

Normales männliches Genitale und histologisch normale Hoden (!).

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / (47,XYnfYnf)

Ynf war kürzer als das väterliche Y, aber ebenso deutlich länger als dessen schwach fluoreszierender Anteil.

Aufgrund von Meiosestudien wird eine unbalancierte 2p/Yq Translokation 2p während der Spermiogenese des Vaters angenommen.

1.4 (Fall 7)

Weiblich; 27 Jahre; 150 cm (< 3. Perz.)

"TURNER-Syndrom";

Infantiles weibliches Genitale und bilaterale Streak-Gonaden;

* Bei erwachsenen Patienten Perzentile des 17. Lebensjahres.

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Ynf zeigte normale Größe. - Väterliches Y unbekannt;

Es wird eine Translokation vermutet.

2. L o C u r t o et al. (72)

Zwei Patienten mit XO/XY Mosaik; darunter eine mit Ynf;

Weiblich; 16 Jahre; geringe Körpergröße;

Keine Anzeichen für das "TURNER-Syndrom"; keine Mißbildungen;

Infantiles äußeres Genitale;

Vollständige gonadale Aplasie mit Resten von Müller'schen Gängen auf der linken Seite;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Die Y Chromosomen von Vater und Tochter unterschieden sich nur unwesentlich in ihrer Größe. Zudem war das Ynf Chromosom kürzer als der kurze Arm des X Chromosoms.

Xq oder Yq Deletion wird nach den autoradiographischen Untersuchungen ausgeschlossen. - Translokation möglich;

3. H s u et al. (74)

Weiblich; 10 Jahre; 120 cm (< 3. Perz.); bei Geburt

48 cm (< 3. Perz.); aktives und lebhaftes Wesen;

Vater: 28 J; Mutter: 24 J;

"TURNER-Syndrom" mit Pterygium colli, Schildthorax,

Pigmentnaevi, verkürzten Metakarpalen IV und V;

Äußeres Genitale war normal weiblich, ohne vergrößerte Klitoris;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Ynf und väterliches Y Chromosom gleich lang; lange Arme des Ynf eng parallel;

Abnormes Y Chromosom soll ungewöhnliche DNA-Protein-Wechselwirkungen widerspiegeln.

4. B e r g e r et al. (74)

Männlich; 3 Monate; bei Geburt 42 cm (< 3. Perz.);

Vater: 43 J; Mutter: 34 J;

Keine Anomalien;

Intersexuelles Genitale mit Hypospadie und gemischter Gonadendysgenese;

Rechte Seite: Dystrophischer Hoden mit Epididymis und einem Uterus;

Linke Seite : Bindegewebiger Strang;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Das sehr kleine Ynf (kleiner als G-Gruppe) war kürzer als das normale Y des Vaters, aber länger als dessen weniger fluoreszierender Teil.

Translokation und ein damit verbundener Positionseffekt wird nicht ausgeschlossen.

5. B ü h l e r et al. (74)

Weiblich; 14 Jahre; 121 cm (< 3. Perz.); bei Geburt

48 cm (< 25. Perz.);

IQ (Hamburg-Wechsler-Skala) von 71 (im Alter von 9 1/2 Jahren);

Vater unbekannt; Mutter: 20 J;

"TURNER-Syndrom": tiefer Nackenhaaransatz, Cubitus valgus, kurze und gekrümmte 5. Finger, beidseitige Vierfingerfurche, etc.;

Infantiles äußeres und inneres weibliches Genitale;

Streak-Gonade auf der einen Seite, fehlende Gonade auf der anderen;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Ynf war morphologisch unauffällig, konnte jedoch nicht mit dem Y Chromosom des unbekannten Vaters verglichen werden.

Reaktivierung von genetisch inaktivem konstitutivem

Heterochromatin, eine sog. "Euchromatisation", möglich;

6. W i l s o n et al. (75)

Sieben Patienten mit einem X/XY oder X/XY/XYY Mosaik - darunter ein Fall mit einem Ynf (Fall 6);

Weiblich; 18 Jahre; 147 cm (< 3. Perz.); normaler IQ (College !);

Vater: 35 J; Mutter: 35 J;

"TURNER-Syndrom";

Normales äußeres weibliches Genitale mit kleiner Vagina, kleinem Cervix, kleinem Uterus und normalen Tuben; Beidseits Streak-Gonaden ohne testikuläres Gewebe;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Das Ynf war ebenso groß wie das Y des Vaters.

7. W i n t e r s et al. (75)

Weiblich; 24 Jahre; 148,6 cm (< 3. Perz.)

Einzelne Symptome des "TURNER-Syndroms";

Infantiler Uterus, Tuben und Vagina;

Bilaterale Streak-Gonaden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / ((47,XYnfYnf))

Ynf morphologisch normal - Y des Vaters unbekannt;

Kein Hinweis auf eine Xq Deletion oder Translokation des fluoreszierenden Segments des Y Chromosoms;

8. H s u et al. (76)

Pränatale Diagnose eines XO/XY Mosaiks - postnatal bestätigt;

Männlich; Neugeborenes; 51 cm; normale Entwicklung;

Vater 36 J; Mutter: 38 J;

Äußerlich unauffällig;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Väterliches Y Chromosom gleich lang wie das Ynf des Kindes;

Kein Hinweis auf eine Translokation oder Deletion.

9. I s u r u g i et al. (77)

Beschreibung zweier Kinder mit XY gonadaler Dysgenese - ein Fall mit Ynf (Fall 2);

Weiblich; 2 Jahre und 10 Monate; 85 cm (< 3. Perz.); geistige Retardierung;

Vater: 33 J; Mutter: 26 J;

Keine Symptome des "TURNER-Syndroms"; keine Mißbildungen; Kleiner hypoplastischer Uterus und bilaterale dysgenetische Gonaden (Streak) mit einer Anzahl von tubulären Strukturen, aber ohne Germinalzellen;

Karyotyp: 46,XYnf (!?)

Die Länge des Y Chromosoms des Vaters und des Ynf der Tochter zeigten keinen Unterschied.

Eine Deletion wird für unwahrscheinlich gehalten. Eher ist eine Tandem-Duplikation des nicht-fluoreszierenden Abschnitts von Yq möglich.

10. F o n a t s c h et al. (77)

Männlich; 5 Tage; bei Geburt 46 cm (< 0,5. Perz.); im Alter von 5 Monaten waren Körpergröße, Gewicht und psychomotorische Entwicklung normal.

Vater: 28 J; Mutter: 28 J;

Symptome des "TURNER-Syndroms": tiefer Nackenhaaranatz, Hautfalten am Nacken, Anomalien an den 5. Fingern, Aortenisthmusstenose, Schildthorax;

Unauffälliges äußeres Genitale; im Skrotum palpable und normal große Testes;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / ((47,XYnfYnf))

Y Chromosom des Vaters länger als das Ynf des Sohnes; weniger fluoreszierender Abschnitt des väterlichen Y kürzer als das gesamte Ynf;

Keine Deletion des fluoreszierenden Teils von Yq;

Kein Hinweis auf Y/autosomale Translokation; mögliche Änderung in der Heterochromatinstruktur;

11. G a a l et al. (78)

Weiblich; 16 Jahre; 165,8 cm (!);

Vater: 30 J; Mutter: 26 J;

Schildthorax, Mikrognathie, spärliche Achsel- und Schambehaarung, kurzer Nacken;

Infantiles äußeres Genitale, rudimentärer Uterus, hypoplastische Tuben und bilaterale Streak-Gonaden mit Resten von testikulärem Gewebe;

Karyotyp: 46,XYnf (!?)

Ynf ähnlich G-Gruppe; kein Längenunterschied zum normalen Y des Vaters;

X, Yq Deletion und Y/autosomale Translokation ausgeschlossen;

12. K a l u z e w s k i et al. (78)

12.1 (Fall 1)

Männlich; 28 Jahre; 147 cm (< 3. Perz.); normaler IQ;

Phänotypisch normaler Mann mit Germinalzellaplasie und Diabetes insipidus;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Längengleichheit der Y Chromosomen von Patient und

seinem gesunden Bruder.

12.2 (Fall 2)

Männlich; 18 Jahre; 153 cm (< 3. Perz.) (bei Geburt 50 cm); normaler IQ;

Vater: 29 J; Mutter: 26 J;

Normaler Penis, Mikroorchidie und anormale Struktur des Hodengewebes mit Verdickung der Basalmembran der Tubuluswandung, eingeengtem Tubuluslumen, sehr wenigen Spermatogonien, etc.;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Ynf war kürzer als das Y Chromosom des Vaters, aber länger als der nicht-fluoreszierende Teil.

12.3 (Fall 3 - siehe auch Hortling et al., 70)

Männlich; 55 Jahre (!); 157 cm (< 3. Perz.);

Vater: 36 J; Mutter: 25 J;

Morbus Paget und Diabetes mellitus;

Intersexuelles Genitale und gemischte Gonadendysgenese;

Rechte Seite: Tube, Uterus und eine Streak-Gonade;

Linke Seite : Intraskrotaler, histologisch abnormer Hoden mit Fehlen der Spermatogenese, Verdickung der tubulären Basalmembran, atypische Sertoli-Zellen und hyperplastische Leydig-Zellen;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Ynf unauffällig - keine männlichen Verwandten untersucht;

Verändertes Färbeverhalten auf Änderung in der molekularen Zusammensetzung der Chromosomen zurückgeführt;

13. K i n r o s s et al. (78)

Untersuchung der DNA mit Restriktionsendonuclease
BSu bei acht Fällen mit Gonosomenaberrationen; da-
von zwei Fälle mit einem Ynf (Fall 2 und Fall 8 -
hier jedoch durch Yq-Deletion);

(Fall 2)

Männlich; 9 Jahre;

Intersexuelles äußeres Genitale mit schwerer Hypos-
padie;

Rechte Seite: Hoden

Linke Seite : Vas deferens mit hypoplastischem Hoden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf

Das Ynf des Kindes war ebenso groß wie das normal
fluoreszierende Y des Vaters.

Fragliches Y Chromosom ist entweder kein Y Chromosom
oder es ist molekular verändert.

14. T a i l l e m i t e et al. (78)

Weiblich; 18 1/2 Jahre; 144 cm (< 3. Perz.); normale
geistige Entwicklung;

Cubitus valgus als einziges TURNER-Zeichen;

Normales äußeres Genitale, kleiner Uterus und bilate-
rale Streak-Gonaden mit Diagnose eines bilateralen
Gonadoblastoms ohne maligne Entartung (!).

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Akrozentrisches Ynf war ebenso groß wie ein G-Chromo-
som und glich dem normal fluoreszierenden Y des ge-
sunden Bruders; väterliches Y unbekannt;

Fragliches Chromosom schien kein Teil eines X Chromo-
soms zu sein, sondern ausschließlich aus Y Material
zu bestehen.

15. M a d a n et al. (79)

15.1 (Fall 1)

Männlich; 22 Jahre; 174,5 cm (!), geistige Retardierung;

Vater: 36 J; Mutter: 37 J;

Gynäkomastie und Hypogenitalismus;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Ynf etwas kürzer als G-Chromosomen; Y des Vaters normal;

15.2 (Fall 2)

Männlich; 34 Jahre; 180 cm (!); normale Intelligenz;

Vater: 31 J; Mutter: 37 J;

Kleiner Phallus, kleine, weiche Hoden mit Azoospermie und leichte Gynäkomastie;

Karyotyp: 45,X / 46,XYq- / 46,XYnf

Das Yq- war kürzer als der kurze Arm des Chromosoms 18. Das Ynf Chromosom war ein wenig kleiner als ein G-Chromosom. Väterliches Y von normaler Größe und Fluoreszenz;

15.3 (Fall 3)

Weiblich; 25 Jahre; 146 cm (< 3. Perz.); geistig leicht zurückgeblieben;

Vater: 27 J; Mutter: 32 J;

"TURNER-Syndrom" - u.a. Schildthorax, keine Brustentwicklung, leichtes Nackenflügelfell, etc.;

Atrophische Vagina, kleiner Uterus und bilaterale Streak-Gonaden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf

Ynf Größe entsprechend der G-Gruppe; Y Chromosom des Vaters von durchschnittlicher Länge;

Einfache Deletion ungenügende Erklärung; evtl.

unbalancierte Translokation mit partieller Trisomie (Fall 1);

Strukturelle Aberration eher wahrscheinlich als Änderung der molekularen Zusammensetzung;

16. F r y n s et al. (80)

Weiblich; 18 Jahre; 147 cm (< 3. Perz.); normale psychische Entwicklung;

Vater: 36 J; Mutter: 35 J;

Intersexuelles äußeres Genitale, ausbleibende sekundäre Geschlechtentwicklung, Hirsutismus und asymmetrische gonadale Differenzierung (gemischte Gonadendysgenese);

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Y Chromosom von Vater und Tochter waren größengleich.

17. C u r t i s et al. (80)

17.1 (Fall 1)

Weiblich; 13 Jahre; 125,1 cm (< 3. Perz.);

"TURNER-Syndrom" mit Herzklappenfehler, cubitus valgus, Pigmentnaevi, Schildthorax, etc.;

Minimale sekundäre Sexualentwicklung mit hypoplastischer Vulva, normalem Cervix, Tuben, Uterus und bilateralen Streak-Gonaden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf

Ynf war etwas kürzer als das normale Y des Vaters, aber länger als dessen nicht-fluoreszierender Teil.

17.2 (Fall 2)

Weiblich; 15 Jahre; 135,8 cm (< 3. Perz.);

"TURNER-Syndrom: Aortenisthmusstenose, Cubitus valgus, etc.;

Sexueller Infantilismus mit normalem präpuberalen Uterus und Tuben; bilaterale Streak-Gonaden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf

Ynf war etwas kürzer, aber wieder deutlich länger als der nicht-fluoreszierende heterochromatische Teil des normalen Y des Vaters.

Deletion oder Translokation des fluoreszierenden Teils von Yq sehr unwahrscheinlich; fragliches Chromosom kein Teil eines X Chromosoms.

18. W i s n i e w s k i & H i r s c h h o r n (80)

Weiblich; 17 Jahre; 152 cm (< 3. Perz.); normaler Intellekt;

Vater: 26 J; Mutter: 23 J;

Infantiles, aber unauffälliges äußeres Genitale; infantiler Uterus und bilaterale Streak-Gonaden;

Karyotyp: 45,X / 46,XYnf

Ynf war geringfügig kürzer als das normale väterliche Y; Y/autosomale Translokation ist unwahrscheinlich.

V. E I G E N E B E O B A C H T U N G E N

(Institut für Humangenetik der Universität Erlangen)

V.1 Fall 1: H.R., geb. 22.08.1957

Familienanamnese

H.R. ist das dritte von vier Geschwistern. Zwei von ihnen haben bereits Kinder. Die Eltern sind gesund und nicht verwandt. Der Vater war bei der Geburt 29 und die Mutter 30 Jahre alt. In der Familie sind keine nachweislichen Erbkrankheiten oder Mißbildungen bekannt.

Eigenanamnese

Der Patient wurde nach normaler Schwangerschaft geboren. 1977 erkrankte er an einer Pyelonephritis. 1978 und 1979 traten 2mal akute Harnverhaltungen auf. Von einem Hautarzt wurde Auftreten von "Harnsperma" festgestellt. Stimmbruch und erste Ejakulation seien im Alter von 13 Jahren erfolgt. Danach hat er sich zum ersten Mal rasiert. Bei normaler Libido und Erektion zeigt sich bei den Orgasmen (15 - 20/Monat) gelegentlich ein Aspermastismus *, bzw. es tritt ein sehr dünnflüssiges Sperma auf. Der emotionale Erregungsablauf sei regelgerecht.

Klinische Befunde (Dermatologische Klinik der Universität Erlangen, 12.09.1979)

H.R. zeigt einen pyknischen Konstitutionstyp mit angedeuteter Stammfettsucht. Die Körpergröße beträgt 160 cm, das Gewicht 78 kg.

Es besteht eine beidseitige Gynäkolipomastie mit angedeuteter Makrothelie.

Der Wert des Blutdrucks beträgt 130/90 RR.

Das Kopfhaar ist normal, Achsel- und Schambehaarung sind spärlich, mit horizontaler Begrenzung. Es besteht ein geringer Bartwuchs (Rasur jeden 2. Tag).

* Orgasmus ohne Ejakulation - "trockener Orgasmus"

Genitalbefund

H.R. zeigt ein unauffälliges äußeres Genitale, jedoch besteht beidseits eine "weiche Leiste";

Die skrotale Hodengröße betrug orchidometrisch 5 ml.

Die Konsistenz war weich.

Die Nebenhoden waren weich, normal groß, gut abgrenzbar, homogen, schmerzfrei und hatten eine normale Lage zum Hoden.

Der Samenstrang war unauffällig.

Die Prostata erschien beidseits erheblich verkleinert, jedoch von derber Konsistenz, unauffälliger Oberfläche und indolent.

Röntgenologische Befunde

Urographie, 05.01.79:

Regelrechte Leeraufnahme; zeitgerechte, seitengleiche Kontrastmittelausscheidung beidseits Milzbuckel;

Rechte Nierenkontur nicht vollständig abgrenzbar;

Zarte intrarenale Hohlsysteme, schlanke Harnleiter, unauffällig konturierte Harnblase.

Retrograde Urethrographie, 11.01.79:

Regelrechter Befund; kein Hinweis auf Strikturen.

Refluxzystogramm, 21.09.79:

Bei Teil- und Prallfüllung der Harnblase unauffälliger Befund, ebenso im Bereich des Blasenbodens.

Uroflowmetrie:

Maximaler Harnfluß bei 23 ml/sec; verlängerte Miktionszeit; Miktionskurve ist dreimal unterbrochen (Artefakt möglich).

Kniegelenke, 18.12.79:

Regelrechte Knochenstruktur; Gelenkspalt mittelweit; keine entzündlichen oder degenerativen Veränderungen.

Rechter Ellenbogen, 18.12.79:

Regelrechte Knochenstruktur; größere Deformitäten kommen

nicht zur Darstellung.

Rechte Hand mit distalem Unterarm, 18.12.79:

Knöchernes Skelett altersgemäß und regelrecht entwickelt; Knochenstruktur weitgehend o.B.; kein Hinweis auf Deformitäten.

Sella-Spezial:

Insgesamt unauffälliger Befund im Bereich der Sella; Kein Hinweis für intra- oder supraselläre Raumforderung.

Ophtalmologischer Befund

Vordere und mittlere Augenabschnitte altersentsprechend regelrecht; Pupille beidseits o.B.; keine Farbsinnstörung.

Laboruntersuchungen (siehe Tabelle 1)

Blutbild, BKS und die Eiweißelektrophorese zeigten keine Auffälligkeiten.

Die Elektrolytwerte des Serums und das Ergebnis des Oral-glucose-Toleranz-Tests lagen im Normbereich. Ebenso lagen die Werte für Harnsäure (5,4 mg/dl), S-GOT (11 U/l) und Bilirubin (ges. 0,3 mg/dl) in der Norm.

Die alkalische Phosphatase zeigte mit 108 U/l eine minimale, die Gamma-GT mit 119 U/l (Kontrolle 90 U/l) eine deutliche Werterhöhung.

Urinstatus o.B.;

TPHA (Mikro-Test) nicht reaktiv;

Endokrinologische Untersuchungen (siehe Tabelle 2)

Die Gonadotropine waren deutlich erhöht, Testosteron lag im unteren Normbereich.

FSH und LH zeigten eher überschießende Stimulierbarkeit. Prolaktin lag im Normbereich.

Tabelle 1: Laboruntersuchungen

Erys	4,88	Mill.	
Hb	16,4	g/%	
HbE	34,8	pg	
Leukos	6800		
Seg	70	%	
Sta	1	%	
Ly	25	%	
Eo	1	%	
Bas	/	%	
Mono	3	%	
Thrombos	251 000		
Kalium	4,6	mMol/l	
Natrium	142	mMol/l	
Calcium	2,5	mMol/l	
Gamma-GT	119	U/l	Kontrolle 90 U/l (Norm: 6-28)
S-GOT	11	U/l	
Alkalische Phosphatase	108	U/l	(Norm: 33-105)
Bilirubin	0,3	mg/dl	
Harnsäure	5,4	mg/dl	

Eiweißelektrophorese:

Albumin EEL	53,7	U/l
Alpha - 1 EEL	3,7	U/l
Alpha - 2 EEL	9,2	U/l
Beta EEL	16,1	U/l
Gamma EEL	17,3	U/l

Tabelle 2: Endokrinologische Untersuchungen

	(28.02.79)	(12.09.79)	(17.12.79)	(18.02.80)
Prolactin (LTH)	182 uU/ml		4,8 ng/ml	
FSH	5,89 ng/ml	4,5 ng/ml		3,91 ng/ml
LH	3,36 ng/ml	3,9 ng/ml		1,5 ng/ml
Testosteron	4,6 ng/ml	2,2 ng/ml		
Oestradiol			30,6 pg/ml	

GnRH - Test vom 17.12.79:

	FSH	LH	Testosteron
- 60	3,84 ng/ml	2,98 ng/ml	4,99 ng/ml
0	3,53 ng/ml	2,76 ng/ml	5,03 ng/ml
30	7,34 ng/ml	21,05 ng/ml	5,52 ng/ml
60	6,56 ng/ml	14,57 ng/ml	
90	6,59 ng/ml	11,56 ng/ml	
150			10,65 ng/ml
180			10,65 ng/ml
210			9,03 ng/ml

Sperma-Untersuchung

Volumen (3,8 ml), pH (7,4) und Fructosegehalt (1,12 mg/ml) lagen im Normbereich.

Die Viskosität war leicht erhöht und die Wiederverflüssigung trat nach 120 Min. ein.

Das Seminalsperma war ohne Spermatozoen und ohne Zellen der Spermatogenese (in 200 Gesichtsfeldern).

Sperma-Bakteriologie: steril

Histologische Befunde

Hodenbiopsie, 29.04.1980

Operationsbericht:

Hoden bei partieller Luxation klein und weich, Hodenparenchym makroskopisch unauffällig.

Große, übersichtliche und gut erhaltene Excisate von beiden Hoden; histologische Veränderungen links stärker als rechts ausgeprägt.

Tubuli:

Links fast durchwegs nicht entfaltet und zu klein, rechts in einem kleinen Teil nicht entfaltet. Population der Tubuli links fast ausschließlich durch überwiegend degenerativ veränderte Sertolizellen, rechts in einigen entfalteten Tubuli schütterere basale Zellreihen vielfach degenerativ veränderter Spermatogonien, ganz vereinzelt Spermatozyten, keine Spermatiden.

Tubuluswandungen:

Überwiegend verdickt und fibrisiert, vielfach bindegewebig unterwandert. Elastisches Fasermaterial z.T. angefärbt, vielfach deutlich Hyalinose.

Interstitium:

Tubulus-Interstitium-Relation deutlich zuungunsten der Tubuli verschoben, überwiegend deutliche Gefäßwandveränderungen.

Beurteilung:

Hochgradiger primärer, teils prä-, teils postpuberaler Hodenparenchymschaden mit weitgehendem Verlust des Keim-epithels und deutlicher - kompensatorischer? - Leydig-zellvermehrung.

Dermatoglyphen

Papillarmuster der Fingerbeeren:

	1.	2.	3.	4.	5. Finger	
Rechte Hand:	W	R	U	U ^(Ms)	U	
QW:	29/24	0/20	21/0	25/0	22/0	
Linke Hand :	W ^{spir}	R	U	U ^(Ms)	U	TRC 212
QW :	23/23	0/16	17/0	20/0	19/0	

Papillarmuster der Handflächen:

Rechte Hand: 11 . 11 . 9 . 5 - t - L^r . 0 . 0 . L . 0

Linke Hand : 11 . 9 . 7 . 3 - t - L^r . 0 . 0 . V . 0

Beurteilung:

Hoher TRC bzw. hoher individueller quantitativer Leistenwert; die Handflächen zeigen keine Auffälligkeiten.

Zytogenetische Befunde

Bei der chromosomalen Untersuchung von Lymphozytenkulturen mit Hilfe der konventionellen, der GTG-, CBG- und QFQ-Färbemethode fand sich ein 45,X / 46,Xmar Mosaik (siehe Abb. 2 - 4).

Bei der Auswertung (März 82) von 75 Mitosen ergab sich eine Häufigkeitsverteilung von 52 : 48 % für die XO-Zelllinie (39 gegenüber 36 Zellen).

In den Analysen der Fibroblasten aus der Biopsie der Testes bestätigte sich dieses Chromosomenmosaik: Von 50 Mitosen wiesen 18 eine 46,Xmar-Zelllinie auf (64 : 36 %).

Bemerkenswert ist jedoch, daß das fragliche Marker-Chromosom zwar die Länge eines Y Chromosoms hat, aber in drei morphologisch verschiedenen Varianten vorkommt. Es erscheint in der eigentlichen nicht-fluoreszierenden, höchstwahrscheinlich monozentrischen (akrozentrischen) Form, einer dicentrischen (Yp?) und einer sehr seltenen metazentrischen (reines Marker-Chromosom) (siehe Abb. 5 - 7). Diese drei Formen traten sowohl in den Lymphozyten, als auch in den Fibroblasten auf.

Das Marker-Chromosom enthält kein C-Heterochromatin und ist nicht Q-positiv (siehe Abb. 3 und 4).

Die übrigen Chromosomen waren unauffällig.

Der Karyotyp der Eltern zeigte einen normalen männlichen 46,XY bzw. normalen weiblichen 46,XX Chromosomensatz. Das Y Chromosom des Vaters war Q-positiv. Ebenso waren auch alle übrigen väterlichen und mütterlichen Chromosomen morphologisch und in ihrem Färbeverhalten ohne Auffälligkeiten.

Im Institut für Humangenetik der Universität Göttingen wurde eine Chromosomenanalyse (Distamycin A-Behandlung) und eine DNA-Untersuchung mit Restriktions-Endonuklease-Behandlung durchgeführt.

Dabei konnte kein durch Distamycin A kondensiertes Y Chromosomenmaterial nachgewiesen werden. Die Behandlung dieser Kulturen erfolgte nach der Methode von Schmid (1979) und nach einer modifizierten Technik mit doppelter Dosis von Distamycin A.

Die Inkubation der DNA's aus Leukozyten mit dem Restriktions-Enzym Hae III und anschließender Trennung im Agarose-Gel ließ keine männlich spezifischen DNA's (2.1 und 3.4 Kilobasen) erkennen.

Das X-Chromatin war negativ.

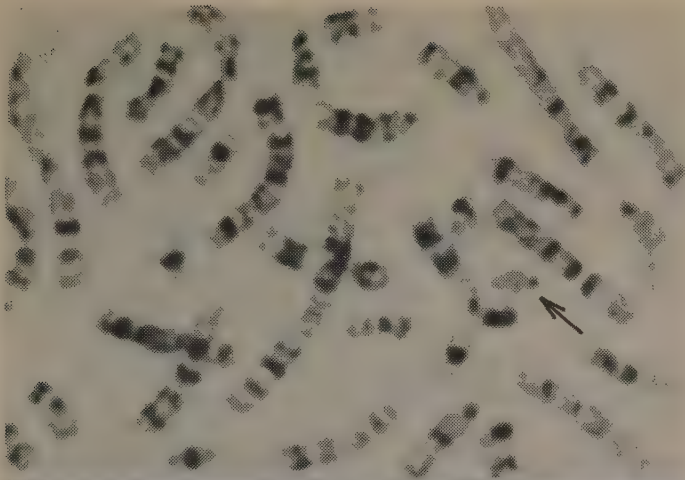


Abb. 2
GTG-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46. Marker-
Chromosom (Pfeil)



Abb. 3
QFQ-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46., Q-nega-
tivism Marker-
Chromosom (Pfeil).

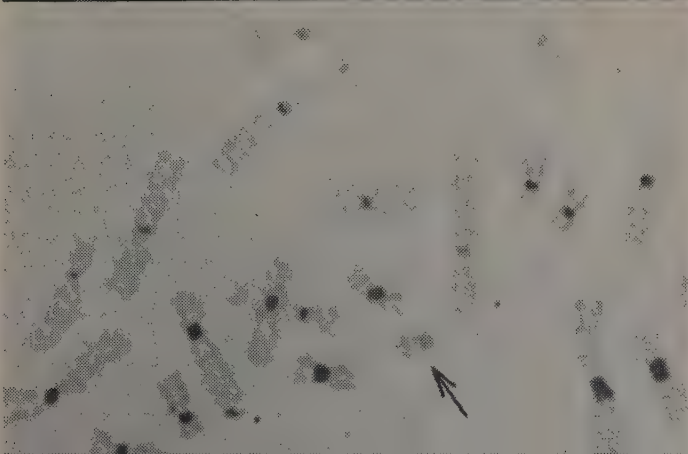


Abb. 4
CBG-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46., C-nega-
tivism Marker-
Chromosom (Pfeil).

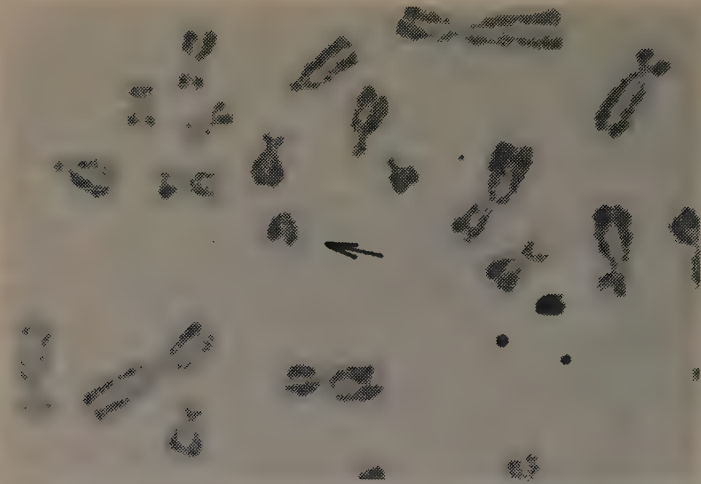


Abb. 5
Akrozentrische
Form (Pfeil).

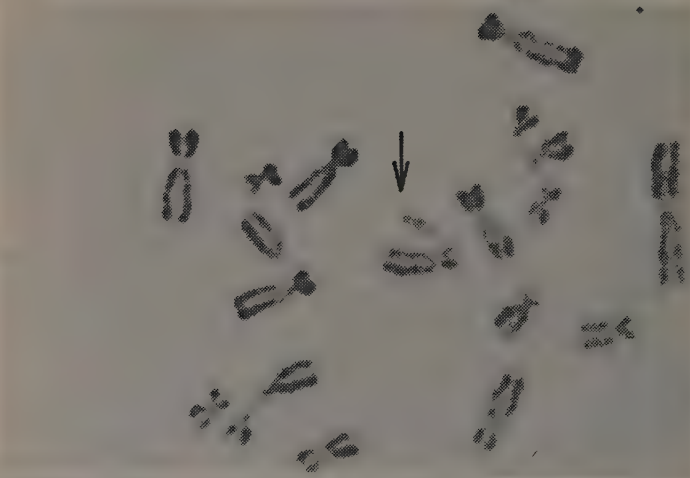


Abb. 6
Dicentrische
Form (Pfeil).

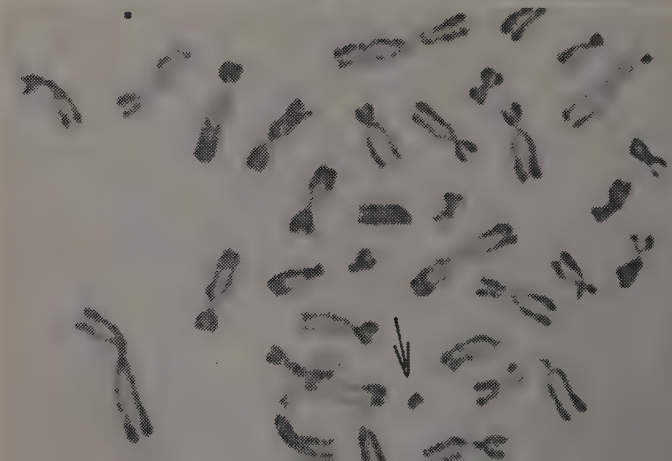


Abb. 7
Metazentrische
Form - reines
Marker-Chromosom
(Pfeil).

Abb. 5 - 7
Die drei morpho-
logischen Varianten
des 46. Marker-
Chromosoms.

V.2 Fall 2: A.F., geb. 24.06.1977

Familienanamnese

A.F. ist das zweite Kind. Die vier Jahre ältere Schwester ist gesund.

Die nicht verwandten Eltern waren bei der Geburt 28 (Vater) bzw. 27 (Mutter) Jahre alt. Beide sind gesund und 174 bzw. 160 cm groß. Überdurchschnittliche Strahlenbelastung ist nicht bekannt.

In den Familien sind keine gehäuften Fehl-, Tot- oder Frühgeburten oder Zwillinge bekannt.

Eigenanamnese

Im 3. - 4. Monat der Schwangerschaft traten Schmierblutungen auf, die mit Partusisten und Gestanon behandelt wurden. Der weitere Schwangerschaftsverlauf war komplikationslos.

Die Geburt erfolgte in der 40. Schwangerschaftswoche und hatte einen normalen Verlauf.

Das Fruchtwasser war klar, Lage, Nabelschnur und Placenta normal.

Klinische Befunde

Uni-Kinderklinik Erlangen vom 24.06.77:

Das Geburtsgewicht betrug 3100 g, die Körperlänge 52 cm, der Kopfumfang 35,5 cm und der Brustumfang 32 cm.

Die Apgarbenotung war 9/10/10.

Das Neugeborene wurde als eutroph bezeichnet, Lymphödeme wurden nicht erwähnt. Die Herztöne waren rein und regelmäßig. Auf der linken Seite bestand ein Leistenbruch.

Das Kind wies ein zwittriges äußeres Genitale mit penisartig hypertrophierter Klitoris bzw. Hypospadia skrotalis auf (siehe Abb. 8 - 10). Es bestand ein Sinus urogenitalis. In den Labioskrotalfalten waren keine Gonaden zu tasten. In der Leistenhernie wurde eine Gonade vermutet.



Abb. 8

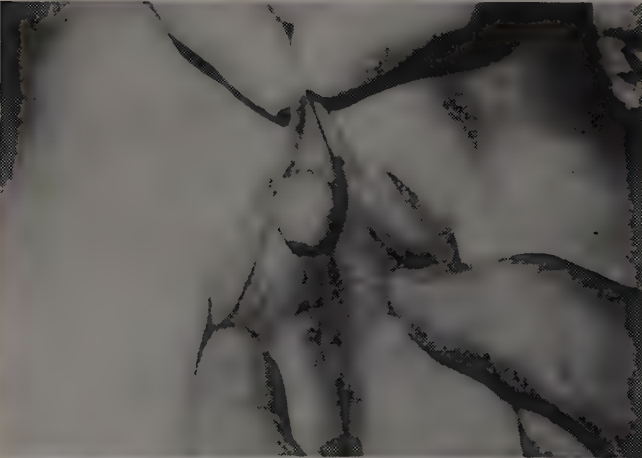


Abb. 9

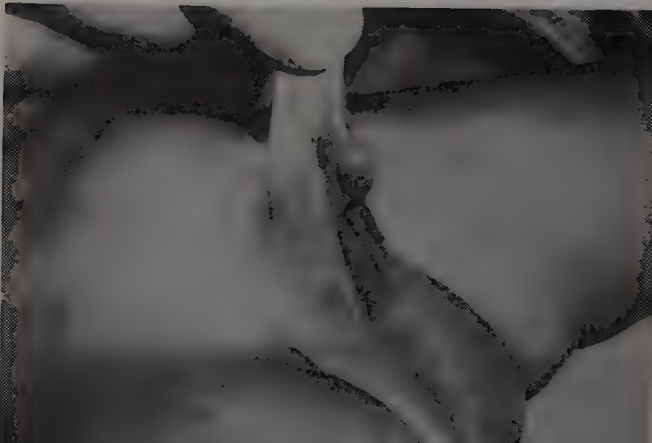


Abb. 10

Abb. 8 - 10
Äußeres Genitale
von A.F. im Alter
von 7 1/2 Monaten.

Das Kind wurde als Mädchen aufgezogen, da die plastische Korrektur des Genitale am günstigsten in weiblicher Richtung erfolgte.

Weitere Entwicklung und klinischer Verlauf:

Bei der im Alter von sieben Monaten am 25.01.78 in der Cnopf'schen Kinderklinik in Nürnberg durchgeführten Laparotomie fanden sich Abkömmlinge des Müller'schen Organs als ein in Größe und Konsistenz etwa altersentsprechender regelrechter mittelständiger Uterus und eine Vagina.

Beidseitig lagen typische Tuben vor. Rechts war an der Stelle des Ovars eine Streak-Gonade angelagert. Links war die Tube länger ausgezogen und in den Bruchsack vorgefallen, wo sich eine etwa kirschkerngroße, nahezu runde Gonade von derber, hodenähnlicher Konsistenz befand.

Zunächst wurde die dysgenetische rechte Gonade entfernt, die Leistenhernie reponiert und die Harnröhre revidiert. Der Uterus wurde belassen.

In einer Relaparotomie am 13.02.78 wurde die linke Gonade entfernt. Außerdem wurde eine Reduktionsplastik der Klitoris nach Randolph durchgeführt.

Im Alter von 14 Monaten trat im Bereich der oberhalb der Symphyse gelegenen Op.-Narbe eine kirschkerngroße Nahtdehiszenz mit Ausbildung eines Fadengranuloms mit Sekundärinfektion und spontaner Perforation auf.

In einer erneuten Operation am 19.09.78 wurde das Granulationsgewebe ausgeräumt.

Im Alter von vier Jahren und zwei Monaten war die Körpergröße 99,6 cm (< 50. Perz.). Das Gewicht betrug 15,1 kg.

Im Alter von viereinhalb Jahren wurde A.F. am 18.12.81 erneut operiert.

Die Klitoris war noch deutlich vergrößert (siehe Abb. 11).



Abb. 11: Äußeres Genitale im Alter von viereinhalb Jahren mit noch deutlich vergrößerter Klitoris.

Es wurde eine Scheideneingangsplastik zur Trennung von Harnröhren- und Scheidenmündung durchgeführt und eine erneute Reduktionsplastik der Klitoris nach Randolph in Modifikation nach Kiefer und Kumar angeschlossen.

Röntgenologische Befunde

MCU und Vaginogramm (Uni-Kinderklinik, 07.07.77):

Darstellung einer Harnblase, einer Vagina und eines Uterus; Blase und Vagina werden nach der Miktion unvollständig entleert. Eine Fistel zwischen Blase und Vagina kann während der Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

I.v.-Pyelogramm (Uni-Kinderklinik, 08.07.77):

Auf der linken Seite doppelte Nierenhohlanlage mit einem Ureter bifidus; rechts besteht wahrscheinlich eine kleine doppelte Nierenanlage im Bereich des oberen Nierenpols. Der Harnleiterverlauf war nicht genau zu verfolgen. Es bestand kein Hinweis auf eine Stauung. Der Blasenschatten war unauffällig.

Genitographie (Cnopf'sche Kinderklinik, 19.01.78):
Bei Kontrastmittelgabe wird die Blase nur teilweise aufgefüllt. Hinter der Blasenhinterwand stellt sich eine kolbenförmige Kontrastmittelansammlung dar. Es handelt sich wahrscheinlich um eine etwa normal lange Scheide, deren pralle Auffüllung aber nicht gelingt.

Röntgenaufnahme der Hand (Cnopf'sche Kinderklinik,
Aug. 81):

Mit einem Knochenalter von etwa vier Jahren ergab sich eine altersgemäße Ossifikation. Der Kalksalzgehalt erschien regelrecht.

EKG (Uni-Kinderklinik, März 78)

Altersentsprechendes EKG;

Laboruntersuchungen (siehe Tabelle 3):

Rotes und weißes Blutbild, Thrombozyten, Urinstatus, Ionogramm, Blutzucker, Quick, PTT und Hämatokrit im Normbereich;

Endokrinologische Befunde

Urinausscheidung (Uni-Kinderklinik, 08.07.77):

17-Ketosteroide 0,5 mg/24 Std. (Norm: < 1)

Oestrogene 1,5 mikro-g/24 Std. (Norm: < 4)

Der Testosteron-Spiegel im Serum betrug zunächst weniger als 10 ng%. Nach dreitägiger Gabe von Gonadotropinen war er auf 175 ng% angestiegen.

LH-RH-Test:

LH basal 0,7 ng/ml - nach Gabe von LH-RH Anstieg auf 1,7 ng/ml => normale Stimulierbarkeit.

Tabelle 3: Laboruntersuchungen:

		19.01.78	17.12.81
Erys	Mill.	4,2	4,4
Hb	g%	12,3	13,1
HbE	pg	29	30
Leukos		7 600	6 900
	Sta %	-	
	Seg %	31	68
	Lymph %	65	31
	Eo %	1	-
	Bas %	1	-
	Mono %	2	1
Thr		140 000	140 000
K	mMol/l	-	3,3
Ca	mMol/l	-	4,9
Na	mMol/l	-	136
Osmo	mosm	275	292
Harnstoff	g/%	25	21
PTT		-	274
Quick	%	-	100
Hämatokrit	%	31	34,5

Histologische Befunde (Patholog. Inst. der Universität
Homburg - Saar, 31.01.78)

Linke Seite: (Grau-gelbes festes Gewebstück von
0,6 cm Größe)

Die linke Gonade entsprach histologisch eindeutig einem Hoden mit regelhaft gebauten Kanälchen, die gut entfaltet waren und einer gehörigen Zahl von Spermatogonien. Auch einzelne Mitosen kamen vor. Die Tunica propria war zart. Leydigzellen waren nicht entwickelt. Auch Ovargewebe ließ sich nicht nachweisen. Allerdings zeigte sich unter der Tunica albuginea ein zellreiches fibröses Gewebe, das an Ovarialstroma erinnerte und zwischen die Tubuli hereinreichte.

Rechte Seite: (Längliches, 1 cm langes, bis 0,4 cm
großes grau-gelbliches Gewebsstück)

Der histologische Aufbau der Gonade entsprach einer Streak-Gonade. Im faserreichen Gewebe fanden sich epitheliale Stränge, Keimsträngen entsprechend. Eigentliche Follikel waren nicht gebildet. Jedoch befanden sich vereinzelt große rundkernige Elemente mit hellem Zytoplasmaleib inmitten solcher Keimstränge, die unreifen Oocyten entsprachen.

Dermatoglyphen

Papillarmuster der Fingerbeeren:

	1.	2.	3.	4.	5.	Finger
Rechte Hand:	U	W	CP	U	CP	
Linke Hand :	W	W	A	W	W	

Papillarmuster der Handflächen:

Rechte Hand:	7	5"	5"	4 - t' - L ^u	. V . O . V . V
Linke Hand :	9	7	5"	5' - t/t - V?	. V . O . O . V

Papillarmuster der Zehen:

	1.	2.	3.	4.	5.	Zehe
Rechter Fuß:	TL	TL	W	TL	F	
Linker Fuß :	CP	CP	W	?	F	

Beurteilung:

Flaches Leistenrelief an Händen und Füßen; starke Sekundärfurchung der Hände, Muster teilweise dysplastisch; Sandalenfurchen beidseits; Muster auf den Fingerbeeren überwiegend mit hohen Leistenzahlen.

Zytogenetische Befunde

Chromosomenanalysen wurden an peripheren Lymphozytenkulturen und an Fibroblastenkulturen aus den Biopsien der beiden Gonaden durchgeführt.

Bei den Lymphozyten ergab die Auswertung von 50 Mitosen ein Mosaik mit 45,X / 46,Xmar mit einer Verteilung von 28 : 22 Zellen (56 : 44 %).

Die Auswertung der Fibroblastenkulturen aus der Gonadenbiopsie bestätigte sowohl bei der rechten, als auch bei der linken Gonade dieses Mosaik mit folgender Verteilung bei 50 ausgezählten Mitosen:

Rechte Gonade: 45,X / 46,Xmar	47 : 3 Zellen (94 : 6 %)
Linke Gonade : 45,X / 46,Xmar	46 : 4 Zellen (92 : 8 %)

Das Marker-Chromosom, das zunächst als kurzer Arm eines X Chromosoms betrachtet wurde, ist in allen Kulturen einheitlich (siehe Abb. 12 - 14).

Es ist so lang wie ein Chromosom der G-Gruppe, akrozentrisch, mit eher engparallelen Armen, die immer ohne Satelliten waren.

Es ist Q- und C-negativ (siehe Abb. 13 und 14).

Die restlichen Chromosomen waren morphologisch und färberisch unauffällig.

In beiden Gonaden wurden keine F-bodies festgestellt.

Beim Vater erbrachten die zytogenetischen Lymphozytenuntersuchungen unter Verwendung des konventionellen, des QFQ- und des CBG-Färbeverfahrens einen normalen männlichen 46,XY Karyotyp.

Sowohl das normale Y, als auch die übrigen Chromosomen ließen keinerlei Hinweise auf eine chromosomale Anomalie erkennen.

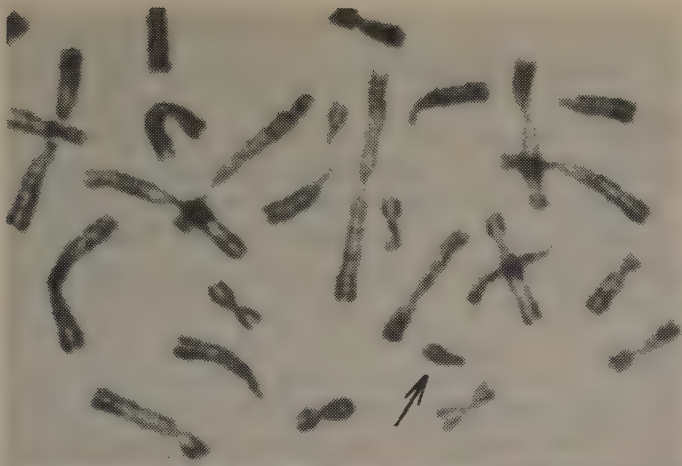


Abb. 12
Konventionelle
Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46. Marker
Chromosom (Pfeil).

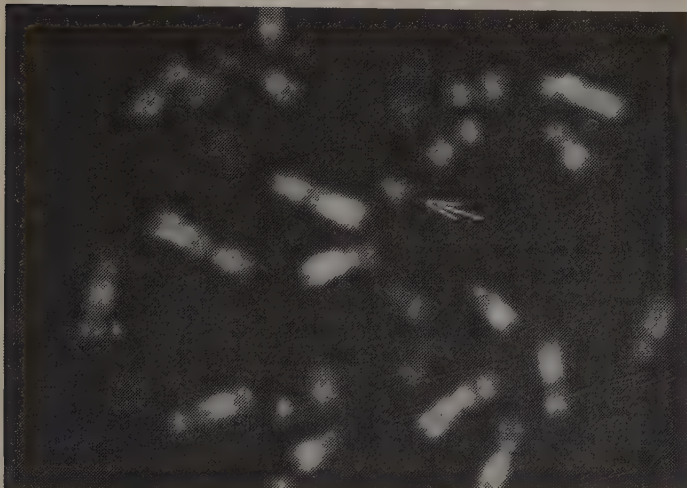


Abb. 13
QFQ-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46., Q-nega-
tivem Marker-
Chromosom (Pfeil).

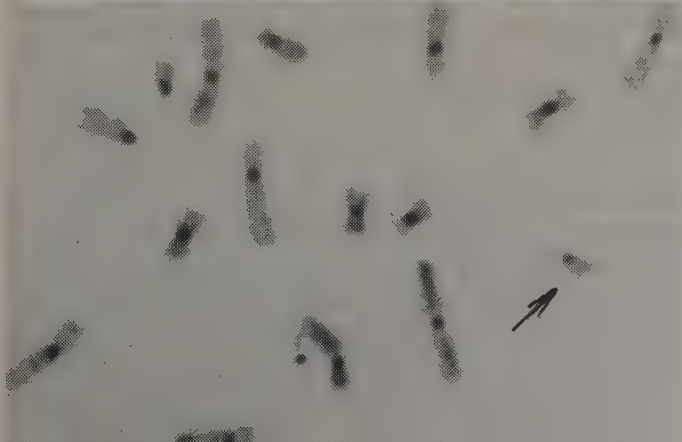


Abb. 14
CBG-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46., C-nega-
tivem Marker-
Chromosom (Pfeil).

V.3 Fall 3: M.H., geb. 14.11.1962

Familienanamnese

Die Patientin wurde als zweites von vier Kindern (zwei Knaben und zwei Mädchen) eines 25-jährigen Vaters und einer 27-jährigen Mutter, die nicht verwandt sind, geboren. Beide Eltern sind gesund und 176 cm (Vater) bzw. 156 cm (Mutter) groß.

Eigenanamnese

Schwangerschaft und Geburt verliefen ohne Komplikationen. Das Geburtsgewicht betrug 3 000 g bei einer Körperlänge von 49 cm.

M.H. war als Kind an Masern, Windpocken und Mumps erkrankt. 1977 wurde eine Tonsillektomie durchgeführt. Da die Menarche ausblieb, wurde Primolut verabreicht, jedoch nach kurzer Zeit wieder abgesetzt, da Nebenwirkungen auftraten.

Klinische Befunde

Uni-Frauenklinik Erlangen vom 17.07.80:

M.H. sei von Geburt an klein gewesen und mißt jetzt 152 cm. Das Gewicht beträgt 70 kg.

Die Physiognomie ist unauffällig.

Ein Pterygium colli ist angedeutet, mit ansteigendem Haarstrich im Nacken.

Es sind zahlreiche Pigmentnaevi vorhanden.

Die Finger und Hände sind weich und kaum überstreckbar, mit etwas gerieften Fingernägeln.

Die Bewegung im Handgelenk ist nicht eingeschränkt.

Der Ellbogenwinkel ist nicht sehr ausgeprägt.

Es besteht kein Knöchelzeichen, die Zehenlinie ist nicht unterbrochen; Schuhgröße 37.

Eine Achselbehaarung fehlt, während die Schambehaarung dem weiblichen Typ entspricht, aber sehr spärlich ist.

Die Mammæ sind hypoplastisch und sitzen breitbasig auf.

An der Hüfte lassen sich Striae erkennen.

Der Zahnstand ist trotz Mikrogenie o.B.. Der Gaumen ist nicht erhöht.

Es besteht keine Farbsinnstörung.

Der Intellekt und die Psyche sind normal (Abiturientin!).

Genitalbefund

Das wenig pigmentierte äußere Genitale zeigt eine Hypoplasie der Labia minora.

Es findet sich jedoch eine zwar enge, aber normal angelegte Scheide. Die erkennbare Portio ist knapp pfennigstückgroß, mit grübchenförmigen MM. Der palpable hypoplastische Uterus ist sehr klein (ca. 2 cm Kantenlänge). Die Adnexe und die Ovarien sind nicht zu tasten.

Bei der in der Uni-Frauenklinik Erlangen durchgeführten Laparotomie wurde ein knospenartiger zierlicher Uterus dargestellt, normal angelegte Tuben und dort, wo normalerweise die Ovarien zu finden sind, weißliche Gewebszüge (Streak-Gonaden). Die Adnexe waren unauffällig, der Cervix sehr lang.

Röntgenologische Befunde

Infusionsurogramm I (Uni-Frauenklinik, 22.06.81):

Zeitgerechte Ausscheidung beidseits ohne Rückstauzeichen. Doppelt angelegtes NHS beidseits, wobei das caudal gelegene NHS links ein ampullär deformiertes Nierenbecken zeigt.

Ureter fissus beidseits, der rechte bis in die Höhe des ersten Sacralwirbels erkennbar. Links ist die Zweiteilung bis etwa an die Unterkante der Illeosacralfuge zu verfolgen.

Ultraschalluntersuchung

Medizinische Klinik der Universität Erlangen, 22.07.80: Bei teilweise gefüllter Harnblase findet sich im kleinen Becken kein sonographisch erkennbarer größerer raumfordernder Prozeß.

Hinter der Harnblase ist ein etwa 1,5 cm im Durchmesser messendes Gebilde abzugrenzen, das dem Uterus entsprechen dürfte.

Die Adnexe sind nicht eindeutig zu identifizieren.

EKG

Medizinische Klinik der Universität Erlangen, 22.07.80:
Steiltyp, inkompletter Rechtsschenkelblock.

Laboruntersuchungen (siehe Tabelle 4)

Bei den durchgeführten Laboruntersuchungen lagen die Werte für S-Glc, S-GOT, S-GPT, LDH, alkalische Phosphatase, Triglyceride und das Blutzuckertagesprofil teilweise deutlich über der Norm.

Die übrigen Laborbefunde lagen im Normbereich:

Serumelektrolyte, Phosphat, Gesamteiweiß, Albumin, Harnstoff, Kreatinin, Gamma-GT, Bilirubin, Cholinesterase, Harnsäure und Cholesterin.

Das Blutbild, BKS, die Eiweißelektrophorese, der Gerinnungsstatus mit Thrombozyten und der Harnstatus einschließlich dem Sediment waren unauffällig.

Endokrinologische Befunde (siehe Tabelle 5)

Cortisol, Prolaktin, Testosteron, Wachstumshormon, LH, TSH, T_3 und T_4 lagen im Normbereich, ebenso das ACTH. Das Oestradiol eher an der unteren Grenze.

Der FSH-Basalwert war deutlich erhöht.

Cortisol, Wachstumshormon waren ausreichend, ACTH, Prolaktin, LH, FSH und TSH deutlich stimulierbar.

Die Oestriol- und Pregnanoliolausscheidung im 24 Std.-Urin war nicht meßbar bzw. erniedrigt, die Ausscheidung von Pregnantriol lag im Normbereich.

Die Ergebnisse entsprechen dem Bild einer Gonadendysgenesie. Vor allem der erhöhte FSH-Wert und die normale Hypophysenfunktion sprechen für eine primäre Funktionslosigkeit der Gonaden und gegen einen sekundären Hypogonadismus.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen

Blutgruppe: B Rh-positiv

BKS : 12/28 mm n.W.

Hb : 13,9 %

Erys : 4,9 Mill.

Leukos : 8 400 bei unauffälligem Diff.-Blutbild

	18.07.80	23.06.81	
Glc im Serum	89	156	mg/dl (Norm: 70 - 100)
Kalium	4,0 mmol/l	4,3	mmol/l
Natrium	142 mmol/l	141	mmol/l
Chlorid	102 mmol/l	107	mmol/l
Calcium	2,7 mmol/l	2,5	mmol/l
Anorg. Phosphor	4,0 mg/dl	3,0	mg/dl
Gesamteiweiß	7,8 g/dl	7,1	g/dl
Albumin	4,7 g/dl	4,3	g/dl
Harnstoff	13,0 mg/dl	13,0	mg/dl
Kreatinin	0,8 mg/dl	0,8	mg/dl
S-GOT	16 U/l	13	U/l (Norm: 0 - 15)
S-GPT	44 U/l	25	U/l (Norm: 0 - 17)
LDH	238 U/l	244	U/l (Norm: 95 - 200)
Gamma-GT	13 U/l	15	U/l
Alk. Phosphatase	151 U/l	129	U/l (Norm: 33 - 105)
Bilirubin	0,5 mg/dl	0,5	mg/dl
Cholinesterase	3484 U/l		
Harnsäure	4,0 mg/dl	3,5	mg/dl
Cholesterin	226 mg/dl	204	mg/dl
Triglyceride	158 mg/dl	230	mg/dl (Norm: 74 - 172)

Eiweißelektrophorese:

Albumin EEL	54,5 %
Alpha-1 EEL	3,3 %
Alpha-2 EEL	9,5 %
Beta EEL	13,4 %
Gamma EEL	19,3 %

Blutzuckertagesprofil:

8°° Glc	113	mg/dl	(Norm: 70 - 100)
11°° Glc	106	mg/dl	
15°° Glc	95	mg/dl	

Tabelle 5: Endokrinologische Untersuchungen

Kombinierter HVL-Stimulationstest vom 21.07.80

Sekretionsreiz: 0,2 mg LH-RH; 0,4 mg TRH; Altinsulin;

basal

Zeit (min)		0	15	30	45	60	90	120
Glucose	mg/dl	89	64	39	51	60	71	82
C-Peptid	ng/ml	1,7	1,2	0,9	0,7	0,2	0,1	0,2
ACTH	pg/ml	15		245	400	305	140	100
Cortisol	mcg/ml	7,2		16,2	27,7	31,9	30,3	31,3
PRL	ng/ml	2,3	32,1	38,2	50,2	42,6	32,2	15,6
HGH	ng/ml	0,6		2,1	5,2	12,8	9,6	7,4
LH	ng/ml	4,3	26,8	25,0	23,9	24,5		
FSH	ng/ml	17,0	25,9	27,4	33,0	28,9		
TSH	mcU/ml	4,0		19,7				

(Normale Glucoseausgangskonzentration mit ausreichender Insulinhypoglykämie; normale C-Peptidwerte;)

Testosteron	ng/ml	0,4	(Norm: weibl.: 0,1 männl.: 0,6)
Trijodthyronin (T ₃)	ng/dl	140	
Thyroxin (T ₄)	ng/dl	12	
Oestradiol (basal)	pg/ml	25	

Urinausscheidung:

Oestriol	ug/TA	nicht meßbar (< 0,3)
Pregnandiol	mg/l	0,34
Pregnantriol	mg/l	1,21

Histologische Befunde

Uni-Frauenklinik Erlangen vom 24.06.81:

Die Gewebeprogen erbrachten folgendes Bild:

Cervix und Corpus uteri mit noch nicht proliferierendem Endometrium.

Tubenquerschnitte ohne Besonderheiten; eine stecknadelpkopfgroße Nebennierenrindenanlage neben der Tube, wohl noch eine Ansammlung von Resten der Urniere und Gonade. Hier auch Tube ohne Besonderheiten. Nur noch eine winzige streifenförmige Anlage der Ovarien mit Drüseneinschlüssen. Angedeutet sind hier Ansammlungen von Hiluszellen zu erkennen.

Keine Hinweise auf eine maligne Entartung.

Dermatoglyphen

Papillarmuster der Fingerbeeren:

	1.	2.	3.	4.	5.	Finger
Rechte Hand:	U	U	U	U	U	
QW:	12/0	15/0	15/0	12/0	3/0	
						TRC 93
Linke Hand :	U	R	U	U	U	
QW :	12/0	0/6	8/0	5/0	6/0	

Papillarmuster der Handflächen:

Rechte Hand: 9/9 . 9 . 5" . 4 - t - 0 . 0 . 0 . L . L

Linke Hand: 9/9 . 9 . 5' . 4 - t - L^r . 0 . 0 . L . L

Beurteilung:

Niedriger TRC ohne besondere Auffälligkeiten. Die typischen TURNER-Merkmale sind nicht vorhanden.

Zytogenetische Befunde

Bei den zytogenetischen Analysen wurde in den Lymphozyten ein 45,X / 46,Xmar Mosaik gefunden.

In einer ersten Kultur besaßen von neun ausgezählten Mitosen zwei ein Marker-Chromosom (7 : 2), in einer zweiten

von 13 Mitosen ebenfalls zwei (11 : 2).

In den Fibroblasten von Ovar und Uterus hingegen wurde das Mosaik nicht bestätigt. In 25 bzw. 13 ausgewerteten Ovarzellen fanden sich ausschließlich 45,X Zellen.

Das offenbar sehr seltene Marker-Chromosom war immer morphologisch gleich. Es war akrozentrisch wie ein Y. Bei den angewandten Methoden der konventionellen, QFQ-, RBA-, CBG- und GTG-Bänderung zeigte sich das fragliche Chromosom nicht-fluoreszierend und nicht heterochromatisch (siehe Abb. 15 - 17).

Der übrige Chromosomensatz war unauffällig.

Die bei der Mutter und dem Vater mit der konventionellen und QFQ-Färbemethode durchgeführten chromosomalen Untersuchungen von Lymphozyten erbrachten einen sowohl unauffälligen weiblichen 46,XX Chromosomensatz, als auch einen unauffälligen männlichen 46,XY Karyotyp, mit einem normal fluoreszierenden Y Chromosom.

Die Bestimmung des H-Y Antigens (Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Freiburg) fiel positiv aus. Die Titer lagen im Bereich von männlichen Kontrollen. Der Testverlauf war einwandfrei und ließ ein sehr klares Ergebnis erhalten.

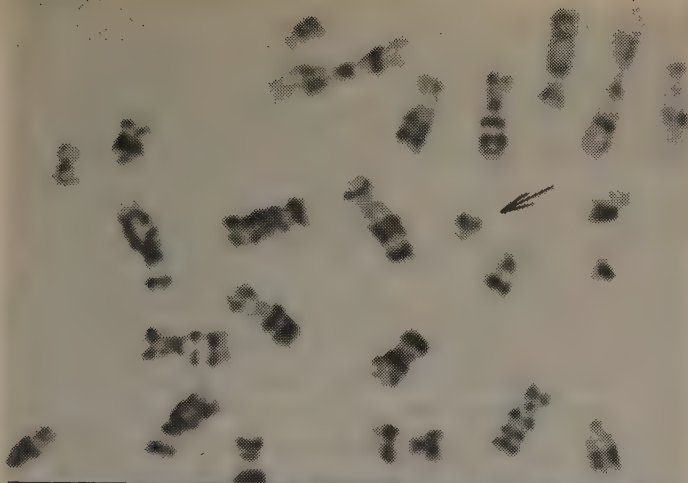


Abb. 15
GTG-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46. Marker-
Chromosom (Pfeil).

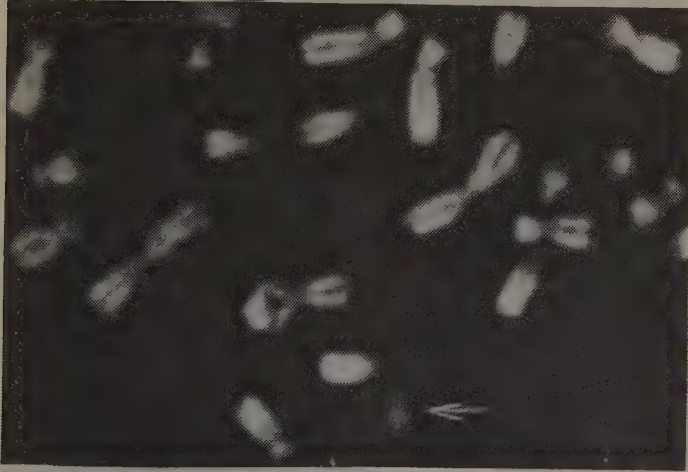


Abb. 16
QFQ-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46., Q-nega-
tivism Marker-
Chromosom (Pfeil).

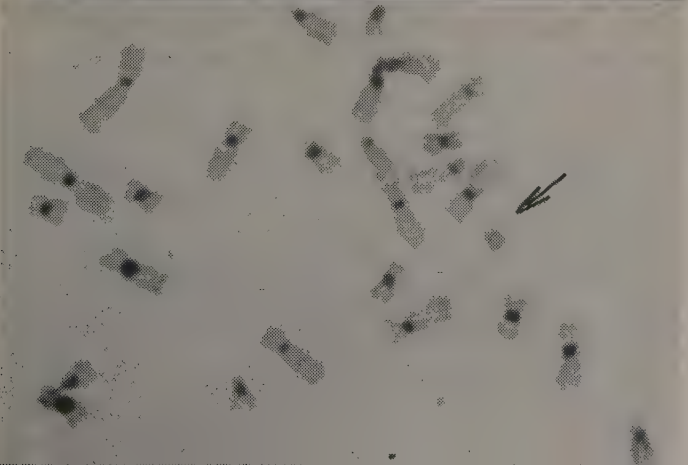


Abb. 17
CBG-Färbung
Ausschnitt aus
einer Metaphase
mit 46., C-nega-
tivism Marker-
Chromosom (Pfeil).

VI. DISKUSSION

VI.1 PHÄNOTYPOLOGIE

Sowohl die Fälle der Literatur, als auch die drei eigenen Beobachtungen zeigen, daß verschiedene phänotypische Erscheinungsbilder zu erwarten sind.

Deshalb ist es unumgänglich, im Rahmen einer vergleichenden Analyse die zugrunde gelegten Beobachtungen gemäß ihren klinischen Befunden nach verschiedenen Gruppen zu ordnen. Dabei können die drei verschiedenen Typen, denen die eigenen Fälle angehören, als Einteilungsgrundlage dienen.

Eine erste Gruppe A umfaßt demnach, gemäß unserer Beobachtung H.R., die Fälle mit männlichem Phänotyp, wobei die beiden Gonaden stets als Testes ausgebildet sind.

Die zweite Gruppe B ist durch ein intersexuelles Genitale charakterisiert, die Gonadendifferenzierung ist asymmetrisch, wechselweise als Hoden und dysgenetisches Ovar - entsprechend unserem Fall A.F. (ovariell-testikuläre Dysgenesie - "Gemischte Gonadendysgenesie"; Sohval, 64; Pfeiffer, 68).

In der Gruppe C handelt es sich um Frauen mit dysgenetischen Ovarien, sog. Streak-Gonaden - gemäß M.H..

Innerhalb dieser Gruppen sollen typische Befunde herausgearbeitet werden, soweit sie in der Kasuistik erwähnt sind.

Gruppe A

Der ersten phänotypischen Einheit lassen sich die Fälle 1.3, 8., 10., 12.1, 12.2, 15.1, 15.2 und natürlich die eigene Beobachtung von H.R. sowie - trotz eines intersexuellen äußeren Genitales - die Fälle 1.1 und 13. zuordnen.

Ausschlaggebendes Kriterium für die Zuordnung dieser beiden Fälle waren jedoch die bei beiden als Testes differenzierten Gonaden.

Bei diesen 10 Patienten reichte das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung von wenigen Tagen (8.) bis zu 34 Jahren (15.2).

Die Familienanamnese und der Schwangerschaftsverlauf waren bei allen Fällen ohne besondere Auffälligkeiten. Das Alter der Väter lag zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes bei durchschnittlich 30,1 Jahren und bei den Müttern bei 31,1 Jahren. Bei den Fällen 1.3, 12.1 und 13. waren keine Altersangaben vorhanden.

Extragenitale Symptomatik

Die Probanden waren minderwüchsig, dies wurde aber oft erst in der Pubertät deutlicher. Häufig sind sie übergewichtig und vom pyknischen Körperbautyp.

Lediglich die Fälle 15.2 und 15.1 heben sich davon ab, wobei bei ersterem mit 180 cm eine normale Körpergröße besteht und beim zweiten bei einer Größe von 174,5 cm eunuchoidale Körperproportionen (!) vorliegen.

Die Körperbehaarung entspricht zwar dem maskulinen Typ, ist zuweilen aber spärlich ausgeprägt (15.1, H.R.).

Zwei Patienten waren geistig retardiert (1.3 und 15.1), die übrigen normal intelligent.

Symptome, die dem Formenkreis des TURNER-Syndroms zugeordnet werden mußten, wurden bei keinem Probanden festgestellt außer bei Fall 10. (siehe Lit.Kas.).

Auch somatische, für das TURNER-Syndrom typische Mißbildungen der Nieren und der Harnwege, des Skeletts oder anderer Organe wurden nur in ganz geringem Umfang festgestellt - siehe Fall 1.1 und 1.3.

Genitale Symptomatik

Das äußere Genitale ist unauffällig männlich, mit gelegentlicher Tendenz zu einem Hypogenitalismus (15.1 und 15.2).

Fall 1.1 und 13. bilden hier die Ausnahmen. Beide zeigten trotz einer sozial maskulinen Geschlechtszuordnung ein intersexuelles äußeres Genitale. Bei letzterem bestand eine Hypospadie und es wurde ein hypoplastischer Uterus gefunden; bei ersterem zusätzlich rudimentäre Vagina und Tuben.

Gonadale Symptomatik

Die beiden Gonaden hingegen waren ausnahmslos als Testes differenziert, die bis auf Fall 13. (abdominell gelegen) descendiert und im Skrotum zu tasten waren.

Die Größe variiert stark, die Konsistenz ist uneinheitlich, die Epididymis können fehlen (1.1 und H.R.).

Sofern histologische Untersuchungen der Gonaden angestellt wurden (1.1, 1.3, 12.1, 12.2 und H.R.), war eindeutig Hodengewebe nachzuweisen, das verschieden stark degenerativ verändert war (siehe auch Gruppe B). Spermato gonien und Spermatozyten wurden nur sehr vereinzelt gefunden (12.2 und H.R.). Ansonsten bestand eine Germinalzellaplasie (1.1 und 12.1). Damit verbunden ist die Infertilität der Patienten.

Eine bemerkenswerte Ausnahme stellt hier der Fall 1.3 dar, bei dem die Hoden sowohl einen regelrechten makroskopischen, als auch histologischen (!) Aufbau zeigten. Dadurch war es möglich, die Meiosestadien zu untersuchen.

Die Beschreibungen enthalten nur sehr spärliche Angaben über Laboruntersuchungen und endokrinologische Befunde. Lediglich die Gonadotropine und ihre Stimulierbarkeit werden als teilweise erhöht festgestellt (15.1, 15.2 und H.R.), während der Testosteronspiegel eher im unteren Normbereich liegt (12.2, 15.2 und H.R.).

Mit wenigen Ausnahmen zeigte sich in dieser Gruppe folgendes Bild: Normaler männlicher Phänotyp mit unauffälligem äußeren Genitale, descendierten Hoden, aber mit pathologischen Gewebsveränderungen, die die Sterilität erklären. Es finden sich keine TURNER-Patienten und keine somatischen Mißbildungen, lediglich Minderwuchs kommt häufiger vor.

Gruppe B

Zwei der vier Patienten der Gruppe B sind Kinder (4. und A.F.), zwei erwachsen (12.3 und 16.).

Auch bei dieser Gruppe waren die Familienanamnesen unauffällig und die Schwangerschaften komplikationslos verlaufen (bei Fall 4. lediglich Geburt durch Kaiserschnitt).

Das Durchschnittsalter der Väter betrug 35,75 Jahre, das der Mütter 30,25 Jahre.

Extragenitale Symptomatik

Die beiden erwachsenen Patienten waren minderwüchsig (< 3. Perz. des 17. Lebensjahres). Bei keinem der vier Probanden wird von einem TURNER-Syndrom gesprochen.

Die Achsel- und Schambehaarung war bei Fall 12.3 normal männlich, während sich im Fall 16. ein beginnender Hirsutismus abzeichnete.

Die geistige Entwicklung war ohne Ausnahme normal.

Extragenitale Mißbildungen lagen nur beim eigenen Fall für die Nieren und das harnleitende System und bei 12.3 für das Skelett (Morbus Paget) vor.

Angaben über Labor- und endokrinologische Untersuchungen zeigen auch hier eine Erhöhung der Gonadotropine (12.3 und 16.).

Genitale Symptomatik

Bei zwei der Patienten war das soziale Geschlecht von Geburt an weiblich, bei Fall 4. erst nach einer korrek-tiven Operation, während Patient 12.3 stets als Mann gegolten hatte.

Das äußere Genitale war intersexuell.

In allen Fällen wird von einer Hypospadie gesprochen. Die Klitoris war mehr oder weniger deutlich phallusar-tig hypertrophiert. Das Skrotum war in Form von Labio-skrotalfalten (A.F., 16.) oder unauffällig (4., 12.3) ausgebildet.

In je drei Fällen waren ein Uterus (A.F. - normal; 4. - rechtsseitig; 12.3 - rechtsseitig und rudimentär), im Fall 16. nur noch histologisch nachweisbare Über-reste und/oder normale Tuben (A.F. - beidseitig; 12.3 - rechts; 16. - rechts) angelegt.

Eine Vagina wurde in zwei dieser Fälle (A.F., 4.) nach-gewiesen, ebenso wie ein Ductus deferens lediglich bei 12.3 (rechts) und 16. (links) vorhanden war.

Gonadale Symptomatik

Allen gemeinsam war die asymmetrische Gonadenentwicklung ("Gemischte Gonadendysgenesie") mit Hodengewebe auf der einen Seite (Fall 12.3, 16. und A.F. linke Seite) und einer Streak-Gonade auf der anderen. - Ein Ovotestis wurde nie nachgewiesen.

Im eigenen Fall und im Fall 4. lag der Test intraperito-neal, während er bei den beiden übrigen descendiert und intraskrotal zu palpieren war.

Bei 4. und 16. fand sich zusätzlich ein Epididymis.

Die Größe des Hodens variierte, ebenso wie die Kon-sistenz.

Die als Testes angesehenen Gonaden bestanden in allen Fällen auch histologisch zweifelsfrei aus testikulärem Gewebe.

Doch auch bei dieser Gruppe ergab sich das Bild eines stark dysgenetisch veränderten Parenchyms.

Das Tubulussystem war zwar mehr oder weniger regelrecht entwickelt, doch fehlten stets die Hinweise auf eine Spermatogenese. Es fanden sich teilweise atypische Sertoli-Zellen, während Leydig-Zellen ganz fehlten, hyperplastisch waren oder in normaler Zahl vorlagen.

Ovarielle Strukturen wurden in keinem Fall zweifelsfrei nachgewiesen.

Die dysgenetischen Ovarien bestanden im wesentlichen aus fibrösen, ovarienähnlichen Keimsträngen, die von verschiedenartigen, histologisch nicht immer eindeutig identifizierbaren Strukturen durchsetzt sein konnten. Follikel waren jedoch nie nachzuweisen.

Wegen des hohen Entartungsrisikos der Gonadendysgenesien wurden prophylaktisch Gonadektomien durchgeführt, aber in keinem Fall wurde eine maligne oder prä maligne Veränderung entdeckt.

Damit ergeben sich bei dieser Gruppe folgende gemeinsame Kennzeichen:

Intersexuelles Genitale mit ovariell-testikulärer Gonadendysgenesie. Der Intellekt ist normal, ein Minderwuchs kommt vor, wohingegen extragenitale Mißbildungen und Symptome des TURNER-Syndroms kaum vorhanden sind.

Gruppe C

Diese Gruppe enthält die Fälle 1.2, 1.4, 2., 3., 5., 6., 7., 9., 11., 14., 15.3, 17.1, 17.2 und 18. der Literaturkasuistik sowie unseren Fall M.H. und umfaßt damit über die Hälfte aller Patienten.

Im Fall 3. sind keinerlei Angaben bezüglich der Gonaden vorhanden, doch lassen die übrigen phänotypischen Befunde eine Zuordnung zu dieser Gruppe als gerechtfertigt erscheinen.

Das Lebensalter der Patienten lag zwischen fast 3 (9.) und 27 Jahren (1.4). In allen Fällen waren die Familienanamnese und der Schwangerschaftsverlauf unauffällig.

Das Alter der Väter und der Mütter betrug durchschnittlich 29,1 und 26,6 Jahre. - 1.2, 1.4, 2., 7., 14., 17.1, und 17.2 keine Angaben.

Extragenitale Symptomatik

Alle Patientinnen zeigten einen infantilen weiblichen Habitus, die sekundären Geschlechtsmerkmale waren nur schwach ausgeprägt - spärliche Schambehaarung, hypoplastische Mammae.

Mit einer einzigen Ausnahme (1.1) waren alle Probandinnen minderwüchsig.

Aufgrund weiterer typischer Befunde (Pterygium colli, Pigmentnaevi, tiefer Haaransatz usw.) müssen bis auf vier Patientinnen (2., 9., 11. und 14.) alle dem phänotypischen Bild des TURNER-Syndroms zugerechnet werden.

Somatische Mißbildungen der inneren Organe, die nicht mit den TURNER-Syndrom in Zusammenhang stehen, werden nicht beschrieben.

Der geistige Zustand war bei einem Teil der Patientinnen retardiert (5., 9., 15.3).

Genitale Symptomatik

Das äußere Genitale war in den meisten Fällen weiblich, aber infantil - bei Fall 3., 6. und 14. wird es als insgesamt normal bezeichnet.

Eine Klitorishypertrophie wies keine der Patientinnen auf.

Vagina, Uterus und Tuben waren, soweit dies den Angaben zu entnehmen war, ebenfalls normal angelegt, wenn auch fast ausnahmslos mehr oder weniger stark hypoplastisch verändert.

Gonadale Symptomatik

Die Gonaden waren in allen 15 Fällen dysgenetisch.

Im Fall 5. und 14. war nur auf der rechten Seite ein hochhypoplastisches Ovar vorhanden, während im Fall 2. gonadale Strukturen gänzlich fehlten und auf der linken Seite nur Reste der Müller'schen Gänge zu finden waren.

Im Fall 9. fehlen Angaben bezüglich der Gonaden.

Das histologische Bild entsprach stets dem typischen Aufbau von Streak-Gonaden, mit nur rudimentär vorhandenem Ovargewebe ohne Follikel und Eizellen (siehe auch Gruppe B).

Testikuläre Gewebestrukturen wurden im Fall 11. vermutet. Bemerkenswert ist, daß gerade in diesem Fall die Körpergröße normal war und eine TURNER-Symptomatik fehlte.

Bei den Gonadektomien wurden lediglich bei Fall 14. tumoröse Gewebeanteile gefunden. - Das histologische Bild ergab dabei die Diagnose eines bilateralen Gonadoblastoms ohne maligne Entartung.

In wenigen Fällen werden die Gonadotropine und/oder ihre Stimulierbarkeit stets als erhöht angegeben (6., 9., 14., 15.3, 17.2, 17.2 und A.F.), während die restlichen endokrinologischen Werte als unauffällig bezeichnet werden.

Zusammenfassend ergibt sich damit für diese Gruppe, daß das TURNER-Syndrom eine dominierende Rolle spielt: Minderwuchs, infantiler weiblicher Habitus in Verbindung mit normalem, aber hypoplastischem äußeren und inneren Genitale und bilaterale Streak-Gonaden sind dabei die besonderen Merkmale.

VI.2 GENOTYPOLOGIE

In 27 der 29 Fälle wurde in Lymphozyten ein Mosaik nachgewiesen.

Lediglich in den Fällen 9. und 11. wurde immer ein 46,XYnf Karyotyp gefunden. Eine möglicherweise vorhandene X0-Zelllinie ist nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen, da in diesen Fällen keine zusätzlichen zytogenetischen Analysen von Fibroblasten durchgeführt wurden.

Die überwiegende Zahl von 19 Mosaiken war vom Typ 45,X / 46,XYnf (1.4, 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 10., 12.1, 12.2, 12.3, 14., 15.1, 16., 18., H.R., A.F., M.H.), sieben vom Typ 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf (1.1, 1.2, 1.3, 13., 15.3, 17.1, 17.2) und einmal lag ein 45,X / 46,XYnf / 46,XYq⁻nf Mosaik (15.2) vor.

Zieht man die verschiedenen phänotypischen Gruppen mit in Betracht, so ergibt sich folgende Verteilung:

Gruppe A weist sechsmal den 45,X / 46,XYnf und dreimal den 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf Karyotyp auf.

Die Gruppe B besteht ausschließlich aus dem 45,X / 46,XYnf Mosaik und die Gruppe C beinhaltet neben den beiden 46,XYnf (?) Fällen neunmal das Mosaik X / XYnf und viermal das X / XYnf / XYnfYnf Mosaik.

Bei 15 Mosaiken wurde zusätzlich entweder Gonadengewebe (6., 7., 17.2, H.R. und A.F.) oder anderes Gewebe (1.3, 2., 8., 12.2, 13.: Haut) oder beides zusammen (1.1, 12.3: Haut und Gonaden; 12.1: Haut, Tunica albuginea und Testes; 16.: Leiste, Hoden und Streak; M.H.: Uterus und Ovar) zytogenetisch untersucht.

Dabei wurde lediglich bei unserem Fall M.H. das Mosaik nicht mehr bestätigt, sondern es fanden sich nur mehr 45,X0 Zellen.

Bei Fall 16. fand sich lediglich unter 18 Mitosen des Hodengewebes eine einzige Zelle 46,XYnf, während die

restlichen Zellen und die anderen Gewebe nur Zellen mit 45 Chromosomen aufwiesen.

In den Fällen 12.1 und 12.3 waren in den Hautfibroblasten keinerlei Zellen XYnf festzustellen.

Bei Fall 6. war in der linken Gonade ebenfalls keine XYnf Zelllinie festzustellen, während die rechte lediglich 4 XYnf Zellen von 24 untersuchten aufwies.

Im Fall 1.3 und 17.2 fand sich in der Haut bzw. in den Gonaden ein 45,X / 46,XYnf anstatt des 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf Mosaiks der Lymphozyten, während im Fall 13. ein 45,X / 46,XYnf / 46,Xmar anstatt des 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf Mosaiks festgestellt wurde.

In den restlichen Fällen fand sich das betreffende Lymphozytenmosaik immer auch in den zusätzlich untersuchten Geweben.

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Zelllinien (siehe auch Tabelle 6), so ergibt sich bei den Lymphozyten für das X / XYnf Mosaik, daß in 11 Fällen die 46,XYnf Zellen häufiger waren, als die 45,X Zellen und zwar viermal in der Gruppe A (8., 10., 12.2 und 13.), fünfmal in der Gruppe C (1.4, 2., 3., 7., 14.) und zweimal in der Gruppe B (4. und 16.).

Bei den X / XYnf / XYnfYnf Mosaiken war dreimal der 46,XYnf Zellclon stärker vertreten und zwar nur bei Gruppe A, während die 45,X chromosomalen Zellen bei den vier Fällen der Gruppe C dominierten.

Die 47,XYnfYnf Zelllinie war immer zahlenmäßig die geringste und in höchstens 5 % der Zellen vorhanden.

Von besonderer Bedeutung ist die Verteilung der Zelllinien bei den Fibroblasten der Gonaden.

Bei den in 10 Fällen durchgeführten Analysen war stets der 45,X Zellstamm der häufigste (mindestens doppelt so stark), egal um welchen Mosaiktyp oder ob es sich um Hoden oder Ovar handelte. Im Ovargewebe aber besonders deutlich.

Im eigenen Fall M.H. war sogar keine einzige 46,XYnf Zelle nachzuweisen, während bei vier weiteren diese zumindest ausgesprochen selten vorzukommen scheinen:

Fall 6.	: li. Gon.:	0 v.	25	re. Gon.:	4 v.	24
Fall 7.	: li. Gon.:	1 v.	25	re. Gon.:	0 v.	25
Fall 16.	: li. Gon.:	1 v.	18	re. Gon.:	0 v.	30
Fall 17.2:	li. Gon.:	4 v.	100	re. Gon.:	7 v.	84

Bei der Häufigkeitsverteilung bei Fibroblasten aus anderen Geweben waren in vier Fällen keine 46,XYnf Zellen vorhanden (12.1, 12.3, 16. und M.H.).

In den restlichen Fällen war diese Zellreihe je dreimal häufiger (1.3, 2. und 12.2) bzw. geringer (1.1, 8. und 13.) als der Zellstamm ohne einem Ynf.

Der übrige Chromosomensatz war in allen Fällen stets unauffällig.

Zusammengefaßt läßt die Verteilung der jeweiligen Mosaik und der Anteil der Ynf Zellen bei den einzelnen Gruppen keine augenscheinliche Beziehung zum Grad der Maskulinisation bzw. der generellen Ausprägung des Phänotyps erkennen, wenn nur die Lymphozyten zugrunde gelegt werden.

Anders ist dies bei den Gonaden. Hier dominiert eindeutig der X0 Zellstamm und zwar umso stärker, je weiter die Gonaden ovariell differenziert sind.

Der Typ des Mosaiks spielt hierbei jedoch anscheinend auch keine besondere Rolle (siehe Tabelle 6). Wichtig ist nur die Häufigkeit der Y-Zellen.

Polymorphismen für das Ynf werden bei den einzelnen Fällen nicht beschrieben - im Gegensatz zu unserer Beobachtung bei H.R.. Lediglich bei Fall 15.2 findet sich eine 46,XYq-nf Zelllinie und bei 13. wird ein 46. Chromosom als Marker beschrieben, das eine morphologische Variante des Y Chromosoms sein könnte.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von Ynf Zellen

Durchschnittlicher prozentualer Anteil von Ynf Zellen an der Gesamtzahl der ausgewerteten Zellen für die einzelnen Gruppen bei den verschiedenen Gewebearten; In Klammern der Minimal- und Maximalwert;

Blut

	X / XYnf Mosaik	X / XYnf / XYnfYnf Mosaik
Gruppe A:	57 % (18,5 - 74 %)	73 % (67 - 81 %)
Gruppe B:	40 % (14 - 68 %)	-----
Gruppe C:	48 % (12 - 83 %)	32,75 % (23 - 46 %)

Gonaden (Ynf und YnfYnf Zellen)

Gruppe A:	26 %	(16 - 36 %)
Gruppe B: Testes :	14 %	(16 - 36 %)
Streaks:	(3 %)	(0 und 6 %)
Gruppe C:	5,5 %	(0 - 17 %)

Übrige Gewebearten (Ynf und YnfYnf Zellen)

Gruppe A:	33 %	(0 - 86 %)
Gruppe B:	0 %	
Gruppe C:	(33 %)	(0 und 66 %)

Bei zellkernmorphologischen Untersuchungen ergab sich stets ein Y-Chromatin (1.3, 5., 7., 10., 11., 12.2, 17.1, 17.2, A.F.) und/oder X-Chromatin (1.1, 3., 5., 6., 10., 11., 12.3, 17.1, 17.2, H.R.) n e g a t i v e r Befund.

Soweit autoradiographische Untersuchungen angestellt wurden, zeigte sich das Ynf n i e als ausgesprochen s p ä t r e p l i z i e r e n d (1.1, 1.4, 2., 5., 10., 11., 14., 17.2).

Eine H-Y Antigen Bestimmung wurde in 8 Fällen durchgeführt (12.1, 12.3, 15.1, 15.2, 15.3, 17.1, 17.2, M.H.), wobei der Befund nur zweimal n e g a t i v ausfiel (17.1 und 17.2), ansonsten aber mit seinem Titer nahe oder im Bereich von männlichen Kontrollen lag.

VI.3 KOMMENTAR

Aufgrund der eigenen Beobachtungen kann keine der verschiedenen Theorien bezüglich der Ursache der Anomalie des Ynf weder grundsätzlich bestätigt, noch ausgeschlossen werden.

Da jedoch im Fall H.R. das Ynf Chromosom bzw. das Marker-Chromosom in drei morphologisch unterschiedlichen Varianten, bei M.H. und A.F. aber nur in einer Form vorkommt, darf daraus geschlossen werden, daß dabei zwei verschiedenartige Entstehungsmechanismen zugrunde liegen und somit die Genese der Anomalie von Fall zu Fall wechselt und nicht auf einem einheitlichen Mechanismus beruhen muß.

Die dicentrische Variante des Y Chromosoms bei unserem Fall H.R. legt die Vermutung nahe, daß dabei der heterochromatische Teil zunächst durch irgendeinen Vorfall - eine Deletion ist denkbar - verlorenging und anschließend durch eine Art "Tandem-Duplikation" des blaß-fluoreszierenden Segments des Y Chromosoms wieder ersetzt wurde.

Das Ergebnis wäre dabei ein dicentrisches Ynf. Einen solchen Mechanismus hält auch Isurugi bei seinem Fall 2 für möglich.

Welche Rolle jedoch dabei die beiden anderen Varianten spielen und ob sie generell mit einem solchen Vorgang in Verbindung gebracht werden können, bleibt fraglich. Theoretisch könnte jedoch die reine Marker-Variante dem deletierten Y entsprechen und die akrozentrische Variante nach Inaktivierung eines Centromers aus der dicentrischen Form entstanden sein.

Y $\xrightarrow{\text{Deletion}}$ Marker $\xrightarrow{\text{Tandem-Duplikation}}$ dicentr. Chr. $\xrightarrow{\text{Inaktivierung eines Centr.}}$ akroz. Chr.

Magenis und Donlon (82) * halten es nach ihrer jüngsten Untersuchung von 12 mutmaßlich strukturell alterierten Y Chromosomen für bewiesen, daß es sich bei den sieben darunter befindlichen Fällen mit Ynf mit normaler Größe und Morphologie ebenfalls um dicentrische oder pseudo-dicentrische (ohne sichtbare sekundäre Konstriktion) Y Chromosomen handelt, bei denen eine Duplikation des kurzen Arms und des proximalen euchromatischen Anteils von Yq stattfand.

Die Bänderungsergebnisse mit den Methoden eines nach Wyandt et al. (76) modifizierten G-11 Bänderungsverfahrens nach Bobrow et al. (72) und Gagné und Laberge (72), der C-dot (Eiberg, 74) und der lateralen Asymmetrie-Anfärbemethode (Latt et al., 74; Angell und Jacobs, 75) lassen zumindest eine zweifelsfreie Identifikation der untersuchten Ynf-Marker-Chromosomen als reine Y Derivate zu, ohne jeglichen Anteil von X oder andersartigem autosomalen Material.

* Die Veröffentlichung enthält nahezu keine Angaben über die phänotypischen Bilder, die mit den jeweiligen alterierten Y Chromosomen verbunden sind und wurde deshalb nicht in die Literaturkasuistik aufgenommen.

Die beiden Autoren legen einen fast identischen Mechanismus, wie er auch bei unserem Fall H.R. möglich erscheint, der Anomalie zugrunde:

Bruch in oder nahe der Verbindungsstelle zwischen euchromatischem und heterochromatischem Anteil von Yq mit nachfolgender Vereinigung der Schwesterchromatiden an den Bruchstellen und Verlust des distalen Segments während oder kurz nach der Chromosomenreplikation.

Durch eine von Fall zu Fall unterschiedliche leichte Verschiebung der Bruchstelle weg von der Verbindungsstelle in proximaler oder distaler Richtung könnten zum einen die gelegentlich beobachteten sehr schwachen Q- und C-Banden auf Yq (2., 3., 5., 12.1, 12.2, 12.3, 15.1 und 15.3), als auch die verschiedenartige phänotypische Ausprägung (siehe unten) erklärt werden.

Die Ergebnisse von Wisniewski und Hirschhorn (80) mit Hilfe der Distamycin A-DAPI Färbemethode nach Schweizer et al. (79) untermauern ebenfalls diese Duplikationshypothese bezüglich der Entstehung der Anomalie der Ynf Chromosomen.

Diese Theorie zwingt zu der Annahme, daß dicentrische oder monozentrische iso-Y Varianten, wie sie u.a. von German (70), Johnston et al. (74), Marillo-Cucci und German (71) oder Daniel (80) beschrieben wurden, in direktem Zusammenhang mit den eigentlichen Ynf Chromosomen stehen könnten.

Eine balancierte oder unbalancierte Y/autosomale Translokation, so wie sie für den Fall 1.3 als bewiesen angesehen wird, scheint bei unseren Fällen ausgeschlossen zu sein.

Es bestanden weder schwerwiegendere kongenitale Mißbildungen als Ausdruck einer partiellen autosomalen Trisomie, noch zeigte sich ein Autosom mit brillanter Fluoreszenz, sofern sich, so wie es allgemein angenommen wird (Bühler et al., 71; Noel et al., 71), das Fluoreszenzverhalten eines translokierten Teils nicht verändert.

Sollte trotzdem eine Translokation die Anomalieursache sein, so müßte sie zumindest einen genetisch weniger wichtigen Chromosomenabschnitt umfassen, so wie es bei einer Xp/Y Translokation der Fall wäre und aufgrund eines von Berger als Positionseffekt bezeichneten Vorgangs der translokierte Teil von Yq seine Fluoreszenz einbüßen. Auch Lo Curto zieht bei seinem Fall eine solche Translokation mit in Betracht, gestützt auf ein erkennbares, schwach-fluoreszierendes Band in der Mitte des langen Arms von Ynf, das dem Fluoreszenzmuster von Xp entspricht.

Molekulare Veränderungen im heterochromatischen Abschnitt von Yq, wie sie von Bühler et al., Hsu et al., Kaluzewski et al. oder Kinross et al. als Grund für das veränderte Färbeverhalten angenommen werden, scheinen jedoch wegen des betroffenen, relativ großen Abschnitts und wegen der sehr kurzen Zeit, in der sie ablaufen müßten - innerhalb einer Generation - schwer vorstellbar.

Eine rein strukturelle und rein sexchromosomale Änderung in Verbindung mit der Theorie duplizierter Y Abschnitte scheint deshalb die Anomalie bislang am ehesten zu erklären.

Daß alle Väter ein normales Y Chromosom besaßen, läßt zudem den Schluß zu, daß nur ein Vorfall in der postzygotischen Phase als Ursache für die Anomalie in Betracht kommt.

In Frage wird diese Annahme dadurch gestellt, daß bei keinem der Patienten jemals ein normales Y Chromosom gefunden wurde. Dies wiederum legt eine Störung schon in der Meiose im männlichen Elternteil nahe.

Ist selbst der Mechanismus und der Zeitpunkt der Veränderung im distalen Abschnitt von Yq noch unklar, so liegt das eigentliche auslösende Moment dafür noch gänzlich im Dunkeln. Sicher zumindest scheint, daß exogene Faktoren (Strahlenbelastung, Medikamente usw.) und genetische Vorbelastungen dafür nicht verantwortlich sind.

Offensichtlich ist jedoch, daß das Ynf meist mit einem mosaischen Karyotyp vergesellschaftet ist - Fall 9. und 11. bilden hier die einzigen Ausnahmen.

Ob die Veränderung beim Y Chromosom jedoch erst nach der Entstehung der Mosaike eintrat oder das alterierte Ynf die Mosaikbildung induzierte, kann ebenfalls nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden. Wahrscheinlicher dürfte das letztere sein.

Die Anomalie ruft dabei eine Instabilität des Y Chromosoms (Kaluzewski et al.) bzw. eine Verzögerung in der anaphasischen Wanderung (Fonatsch et al., Winters et al., Hsu et al.) hervor und/oder eine Anfälligkeit für eine "non-disjunction" in der Mitose (oder vielleicht auch nur in vitro?). Dies würde die Abspaltung einer XO und/oder XYnfYnf Zelllinie erklären.

Grundsätzlich verursacht könnte dieses Verhalten sein, legt man auch hierbei einmal die Duplikationstheorie zugrunde, durch die reine bicentrische Form und/oder ein inaktives Centromer (Magenis und Donlon; Wisniewski und Hirschhorn).

Welcher Zusammenhang besteht nun zwischen dem Vorkommen eines Ynf bzw. dem mosaischen Genotyp und der phänotypischen Manifestation?

Das Vorliegen von abnormen Gonaden, egal ob als Testes oder Ovarie differenziert, und eine darin begründete Infertilität sind die wohl einzigen zuverlässigen gemeinsamen Merkmale der Ynf Fälle. Fall 1.4 verdient dabei als Ausnahme besondere Beachtung.

Im Gegensatz dazu muß der Vater der Probanden stets fertil sein.

Das häufige Bild des Minderwuchses und des sexuellen Infantilismus mit ausbleibender sekundärer Geschlechtsentwicklung dürfte sich ebenfalls von den dysgenetischen Gonaden und ihrer gestörten endokrinologischen Funktion

ableiten lassen. Dies steht im Einklang mit den erhöhten Werten für die Gonadotropine.

Generell entwickelt sich der Phänotyp analog zu den gonadalen Verhältnissen. Je mehr diese in testikulärer Richtung differenziert sind (kein, ein oder zwei Testes), desto stärker ist auch der Grad der phänotypischen Maskulinisation - entsprechend den Gruppen A, B und C - und desto weniger finden sich auffallenderweise TURNER Patienten.

Besteht also zwischen der gonadalen Entwicklung, dem Genitalen und der sonstigen Erscheinung ein eindeutiger Zusammenhang, so bleibt dennoch weiter die Frage offen, welche chromosomalen Umstände aber letztlich die Art der Differenzierung bestimmen.

Diesbezüglich ohne Belang scheint zumindest die Art des Mosaiks zu sein (siehe Genotypologie).

Eher darf eine Bedeutung der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Zellclone angenommen werden, so wie es Berger et al., Winters et al., Fonatsch et al. vermuten oder es bedarf eines Schwellenwertes, um die Entwicklung in diese oder jene Richtung zu lenken (Madan et al.).

Bei den Lymphozyten ist eine solche klare Beziehung jedoch nicht abzulesen (siehe Tabelle 6).

Anders hingegen bei den Fibroblasten der Gonaden. Hier nimmt die XO Zellreihe eine Sonderstellung ein.

Dies könnte darauf hinweisen, daß, wie auch schon von anderen Autoren vermutet (Gaal et al.; Kaluzewski et al.; Richards und Stewart; Madan et al.; Fryns et al.; Wisniewski und Hirschhorn), die XO Zellreihe bei den Mosaiken verantwortlich für die Art und die anomale Entwicklung der Gonaden und für das Vorhandensein und den Grad des TURNER-Syndroms ist.

Unterstrichen wird diese Theorie durch die Tatsache, daß in der Gruppe C mit vielen TURNER Patientinnen fast nur der XO Zellstamm auftritt.

Yanagisawa (80) vermutet, daß die 45,X Zellen auch schuld an der Entwicklung eines intersexuellen Genitales sind.

In der Gruppe A sind in den Gonaden zwar ebenfalls die meisten der Zellen XO Zellen; es sind jedoch weit weniger (67 %) als in den Gruppen B (91 %) und C (93 %).

Damit liegt die Vermutung nahe, daß mit zunehmender Anzahl der XO Zellen in den prägonadalen Gewebestrukturen - in oder ohne Zusammenhang mit einem oder mehreren Schwellenwerten - die Gonaden letztlich entweder als zwei Testes, ein Test und ein dysgenetisches Ovar (mit intersexuellem Genitale) oder als zwei dysgenetische Ovarien (mit TURNER-Symptomatik) differenziert werden.

Die Fälle 9. und 11., bei denen kein Mosaik, sondern ein 46,XYnf Karyotyp vorliegt, lassen die TURNER-Symptomatik trotz dysgenetischer Gonaden vermissen.

Bei Fall 7. und 16. sind hingegen in den Gonaden ebenfalls nur ganz wenige Ynf Zellen vorhanden, aber nur geringe bzw. keine TURNER-Stigmata festzustellen gewesen.

Wenn in den Fällen 9. und 11. trotz des 46,XYnf Genotyps bei beiden weibliche Individuen hervorgegangen sind, dann kann dies möglicherweise an dem "männlich-determinierenden Faktor" auf Y bzw. Yq liegen, der durch die Anomalie verlorenging oder zumindest defekt wurde und damit ein funktioneller XO Zustand vorliegt. Die besagten Fälle entsprächen dann XO Individuen mit reiner Gonadendysgenese.

Ein in seiner Wirkungsweise verschieden stark modifizierter Faktor könnte auch die unterschiedlichen gonadalen und phänotypischen Ausprägungen unabhängig von der Zellverteilung erklären - möglicher XO Zustand auch bei X/XY oder X/XY/XYX Mosaiken.

Je weniger geschwächt, desto testikulärer verlief die Differenzierung.

Setzt man auch hier einmal die Theorie eines Verlustes eines Teils von Y mit anschließender Duplikation voraus,

so könnte je nach dem jeweiligen genauen Ort des Bruchs auf Yq leicht ein Zusammenhang mit dem phänotypischen Bild hergestellt werden:

Je weiter proximal die Bruchstelle läge, desto mehr wäre auch das Euchromatin betroffen und desto mehr könnte eben dieser "männlich-determinierender Faktor" geschädigt sein.

Da jedoch über die Hälfte der Fälle der Gruppe C angehören, scheint es so, daß dieser mutmaßliche Faktor bei einer Schädigung meist seine ganze Funktion einbüßt (Gruppe B nur vier Fälle).

Andererseits könnte ein solcher Faktor in intakter Form, selbst bei wenigen XYnf Zellen, eine testikuläre Reifung hervorrufen. - Bei Fall 16. Hoden mit nur einer XYnf Zelle von 18!

Letztlich muß aber ausdrücklich festgestellt werden, daß die geschilderten möglichen Zusammenhänge zwischen Phäno- und Genotyp bei den Fällen nicht speziell mit dem Vorkommen eines Ynf in Verbindung stehen müssen, sondern auch schon bei gleichartigen Mosaiken mit normalem oder andersartig alteriertem Y Chromosom beobachtet wurden (Pfeiffer et al., 68; Daniel et al., 80).

Dies unterstreicht, daß das Ynf selbst bzw. der heterochromatische Teil und dessen Fluoreszenzverhalten keinen großen direkten Einfluß auf die Ausprägung des Phänotyps ausüben. Eine Beteiligung besteht eher indirekt über die entstandenen Mosaik- und der einzelnen Zelllinien und deren Verteilung.

Welche genaue Rolle in diesem Zusammenhang dabei endokrine Stoffe, besonders der in ihrer diesbezüglichen Funktion eingeschränkten Gonaden und das in den letzten Jahren viel diskutierte H-Y Antigen-System spielen, muß weiter ungeklärt bleiben.

Obwohl ständig Anstrengungen unternommen werden, um die Erscheinung des nicht-fluoreszierenden Y Chromosoms zu enträtseln, bleibt abzuwarten, wann es gelingt, definitive Antworten auf die damit verbundenen Fragen zu er-

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Der menschliche Chromosomensatz setzt sich aus 22 morphologisch verschiedenen Paaren von homologen Autosomen und zwei heterologen Geschlechtschromosomen (X und Y Gonosom) zusammen.

Alle diese Chromosomen können numerische oder strukturelle Aberrationen zeigen, wobei letztere mit Einführung der verschiedenen Färbemethoden besondere Beachtung erhielten.

Caspersson et al. berichteten 1971 erstmals von der anomalen Erscheinung eines "nicht-fluoreszierenden" Y Chromosoms. Bei ansonsten unauffälliger Morphologie läßt dabei der heterochromatische Teil im distalen Abschnitt von Yq bei der Q-Bänderung die ansonsten übliche sehr deutliche Fluoreszenz vermissen und zeigt sich auch C-negativ.

Weitere derartige Beobachtungen folgten.

Die Literaturkasuistik umfaßt bislang 26 Fälle, bei denen die Autoren eine Deletion als Ursache für die Anomalie des Y nahezu bzw. völlig ausschließen. Dabei zeigen sich unterschiedliche phänotypische Bilder, ebenso wie die eigenen Beobachtungen drei völlig verschiedenen phänotypischen Gruppen angehören.

Fall 1: H.R., geb. 22.08.1957

Männlich; 22 Jahre; 160 cm (< 3. Perz.); normaler Intellekt;

Vater: 29 J; Mutter: 30 J;

Völlig normaler, pyknischer Mann ohne somatische Mißbildungen;

Unauffälliges Genitale mit zwei kleinen Hoden, die einen hochgradigen Parenchymschaden mit resultierender Azospermie zeigten.

Karyotyp: 45,X / 46,Xmar

Das fragliche Marker-Chromosom war Q- und C-negativ und trat in drei morphologischen Varianten auf.

Fall 2: A.F., geb. 24.06.1977

Neugeborenes Kind; 52 cm; bislang normale Entwicklung;
Vater: 28 J; Mutter: 27 J;

Intersexuelles äußeres Genitale mit penisartig hypertrophierter Klitoris; es bestand ein Sinus urogenitalis. Regelrechter Uterus und Vagina; beidseits typische Tuben. Gemischte Gonadendysgenese mit Streak-Gonade links und einem Hoden rechts;

Karyotyp: 45,X / 46,Xmar

Das Marker-Chromosom war Q- und C-negativ, aber von einheitlicher Morphologie.

Fall 3: M.H., geb. 14.11.1962

Weiblich; 18 Jahre; 152 cm (< 3. Perz.); normale Intelligenz (Abitur!);

Vater: 25 J; Mutter: 27 J;

TURNER-Syndrom;

Geringe sekundäre Sexualentwicklung mit hypoplastischem äußeren Genitale; normale Scheide und Tuben, hypoplastischer Uterus;

Bilaterale Streak-Gonaden;

Karyotyp: 45,X / 46,Xmar

Das seltene Marker-Chromosom war einheitlich akrozentrisch, Q- und C-negativ.

Insgesamt lassen sich alle angeführten Fälle mit Ynf in drei phänotypische Gruppen einteilen:

Gruppe A: Normale, aber infertile Männer mit zwei pathologisch veränderten Testes; keine TURNER-Symptomatik oder somatische Mißbildungen;

Gruppe B: Patienten mit intersexuellem Genitale und asymmetrischer Gonadendifferenzierung (gemischte Gonadendysgenese); keine extragenitalen

Mißbildungen oder Symptome des TURNER-Syndroms.

Gruppe C: Frauen mit dysgenetischen Ovarien, die zumeist dem TURNER-Formenkreis angehören; infertiler Habitus in Verbindung mit normalem, aber hypoplastischem äußeren und inneren Genitale;

Die Karyotypen zeigten zumeist ein Mosaik (zwei Ausnahmen), und zwar vom Typ 45,X / 46,XYnf oder 45,X / 46,XYnf / 47,XYnfYnf.

Die Zellverteilung wies bei den Lymphozyten keine Besonderheiten auf, während in den Gonaden die XO Zellreihe um so stärker vertreten war, je weiter diese ovariell differenziert waren.

Die Anomalie des Ynf scheint auf keinen einheitlichen Mechanismus zurückgeführt werden zu können.

Derzeit vieldiskutiert ist die Theorie eines möglichen Verlusts eines Teils von Yq mit anschließender Duplikation. Ein Translokationsmechanismus kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Unwahrscheinlich hingegen scheinen kausale Veränderungen auf molekularer Ebene.

Vermutlich ist die Anomalie des Y auch die Ursache für die Entstehung von Mosaiken, deren verschiedene Zellclone und deren Häufigkeitsverteilung der Grund für die unterschiedlichen gonadalen und phänotypischen Entwicklungen sein könnten.

Ein "Mann-determinierender-Faktor" auf dem Y bzw. Yq und Modifikationen in dessen Wirkungsweise, verursacht durch die Anomalie, könnte für die Art der Entwicklung ebenfalls von Bedeutung sein.

Schließlich dürften in diesem Zusammenhang auch endokrine Stoffe eine nicht geringe Rolle spielen.

VIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ANGELL, R.R., P.A. Jacobs:

Lateral asymmetry in human constitutive hetero-
chromatin.

Chromosoma 51, 301 - 310 (1975)

BERGER, R., J.P. Relier, Ch. Salmon, A. Minkowski:

X/XY mosaicism with short Y.

Clin. Genet. 5, 211 - 217 (1974)

BOBROW, M., K. Madan, P.L. Pearson:

Staining of some specific regions of human chromo-
somes, particularly the secondary constriction of
no. 9.

Nature New Biol. 238, 122 - 124 (1972)

BOSTOCK, C.J., J.R. Gosden, A.R. Mitchell:

Localization of a male specific DNA fragment to a
sub-region on the human Y chromosome.

Nature 272, 324 - 328 (1978)

BÜHLER, E.M.:

Fluorescence and Y translocation

Lancet 2, 430 (1971)

BÜHLER, E.M., T. Tsuchimoto, U.K. Bühler, G.R. Stalder:

Non-fluorescent Y chromosome.

Helv. paediat. Acta 29, 447 - 456 (1974)

BÜHLER, E.M.:

A synopsis of the human Y chromosome.

Hum. Genet. 55, 145 - 175 (1980)

CASPERSSON, T., M. Hultén, J. Jonasson, J. Lindsten,

A. Therkelsen, L. Zech:

Translocations causing non-fluorescent Y chromosomes
in human XO/XY mosaics

Hereditas 68, 317 - 324 (1971)

- CURTIS, W.R.S., B.J. White, A.W. Lucky, N. Roche-Bender,
D.R. Knab, R.E. Johnsonbaugh:
Gonadal dysgenesis with mosaicism and a nonfluores-
cent Y chromosome: Report of two cases with corre-
lation of clinical, pathologic, and cytogenetic fin-
dings.
Am. J. Obstet. Gynecol. 136, 639 - 645 (1980)
- DANIEL, A., N. Lyons, J.H. Casey, L. Gras:
Two dicentric Y isochromosomes, one without the Yqh
heterochromatic segment.
Hum. Genet. 54, 31 - 39 (1980)
- DESJEUX, J.F., J. Gagnon, G. Leboeuf, G. St-Rome,
J.R. Ducharme:
Huit observations de mosaïque XO/XY dont une XO/XYq-
avec gonadoblastome.
Union Méd. Canada 98, 1667 - 1685 (1969)
- EIBERG, H.:
New selective technique for human chromosomes, Cd
staining.
Nature 248, 55 (1974)
- FLEMMING, W.:
Zellsubstanz, Kern- und Zellteilung
Vogel, Leipzig (1882)
- FONATSCH, Ch., S.D. Flatz, R. Freymann:
Non-fluorescent Y chromosome in a male infant with
Turner's symptoms and XO/XY mosaicism.
Clin. Genet. 11, 235 - 240 (1977)
- FRACCARO, M., J. Lindsten, H.P. Klinger, L. Tiepolo,
C.G. Bergstrand, K.M. Herrlin, A. Livaditis, M. Pehrson
K.G. Tillinger:
Cytogenetical and clinical investigations in 4 sub-
jects with anomalies of sexual development.
Ann. Hum. Genet. 29, 281 - 304 (1966)

FRYNS, J.P., J.C. Pedersen, P. Goddeeris, H. van den Berghe:

Non-fluorescent Y-chromosome in mixed gonadal dysgenesis with 45,X/46,XY mosaicism.

Ann. Génét. 23, n° 1, 54 - 56 (1980)

GAÁL, M., J. László, P. Bösze:

46,XY pure gonadal dysgenesis with non-fluorescent Y chromosome.

Clin. Genet. 14, 83 - 89 (1978)

GAGNÉ, R., C. Laberge:

Specific cytological recognition of the heterochromatic segment of number 9 chromosome in man.

Exp. Cell Res. 73, 239 - 242 (1972)

GERMAN, J.:

Abnormalities of human sex chromosomes. V. A unifying concept in relation to gonadal dysgeneses.

Clin. Genet. 1, 15 - 27 (1970)

HEITZ, E.:

Heterochromatin, Chromocentren, Chromomeren

Ber. dtsh. bot. Ges. 47, 274 (1929)

HIENZ, H.A.:

Chromosomen Fibel

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)

HORTLING, H., A. de la Chapelle, L. Teppa, O. Kivioja:

"Mixed" gonadal dysgenesis, a case with male phenotype and 45,X/46,XY mosaicism

Acta Endocr. 65, 229 - 243 (1970)

HSU, L.Y.F., H.J. Kim, S. Paciuc, L. Steinfeld,

K. Hirschhorn:

Non-fluorescent and non-heterochromatic Y chromosome in 45,X/46,XY mosaicism.

Ann. Génét. 17, n° 1, 5 - 9 (1974)

- HSU, L.Y.F., H.J. Kim, R. Hausknecht, K. Hirschhorn:
Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism with
postnatal confirmation in a phenotypically normal
male infant.
Clin. Genet. 10, 232 - 238 (1976)
- ISURUGI, K., Y. Aso, H. Ishida, T. Suzuki, T. Kakizoe,
T. Motegi, T. Nishi, H. Aoki:
Prepubertal XY gonadal dysgenesis.
Pediatrics Vol. 59, No. 4, 569 - 573 (1977)
- JOHNSTON, A.W., R.M. Speed, A. Kloppe, J.A. Robinson:
A patient with a dicentric Y chromosome.
Clin. Genet. 6, 326 - 331 (1974)
- KALUZEWSKI, B., A. Jokinen, H. Hortling, A. de la
Chapelle:
A theory explaining the abnormality in 45,X/46,XY
mosaicism with non-fluorescent Y chromosome. Pre-
sentation of three cases.
Ann. Genet. 21, n° 1, 5 - 11 (1978)
- KALUZEWSKI, B., L. Jakubowski, T. Moruzgala, O. Bjanid,
T.E. Romer:
Y non fluorescent dans un cas de mosaicisme 45,X/46,XY.
J. Génét. Hum. 26, n° 3, 225 - 235 (1978)
- KINROSS, J., M. Fraccaro, S. Scappaticci, L. Tiepolo,
O. Zuffardi, I.H. Pawlowitzki, K.W. Jones:
BSu restriction of DNA from cases exhibiting sex-
chromosome abnormalities.
Cytogenet. Cell Genet. 20, 59 - 69 (1978)
- LATT, S.A., R.L. Davidson, M.S. Lin, P.S. Gerald:
Lateral asymmetry in the fluorescence of human Y
chromosomes stained with 33258 Hoechst.
Exp. Cell Res. 87, 425 - 429 (1974)
- LEJEUNE, J.:
Le mongolisme. Premier exemple d'aberration autosomique humaine.
Ann. Génét. 1, 41 (1959)

- LO CURTO, F., S. Scappaticci, O. Zuffardi,
G. Chierichetti, M. Fraccaro:
Non-fluorescent Y chromosome in a 45,X/46,XY mosaic.
Ann. Génét. 15, n° 2, 107 - 110 (1972)
- MADAN, K., L. Gooren, J. Schoemaker:
Three cases of sex chromosome mosaicism with a
nonfluorescent Y.
Hum. Genet. 46, 295 - 304 (1979)
- MAGENIS, E., T. Donlon:
Nonfluorescent Y chromosomes. Cytologic evidence of
origin.
Hum. Genet. 60, 133 - 138 (1982)
- McKAY, R.D.G., M. Bobrow, H.J. Cooke:
The identification of a repeated DNA sequence in-
volved in the karyotype polymorphisms of the human
Y chromosome.
Cytogenet. Cell Genet. 21, 19 - 32 (1978)
- MORILLO-CUCCI, G., J. German:
Abnormal Y chromosomes and monosomy 45,X: a concept
derived from the study of three patients.
Birth Defects (vol. VII) 6, 210 - 214 (1971)
- NÄGELI, K.:
Zur Entwicklungsgeschichte der Pollen.
Zürich 1842
- NARS, P.W., E.M. Bühler:
Das XO/XY Geschlechtschromosomenmosaik.
Hum. Genet. 7, 185 - 196 (1969)
- NOEL, B., J. Emerit, J.M. Cuciani, B. Quack:
A familial Y/autosome translocation in man.
Clin. Genet. 2, 1 - 6 (1971)
- PAINTER, T.S.:
Studies in mammalian spermatogenesis of man.
J. exp. Zool. 37, 291 (1923)

- PFEIFFER, R.A., B. Lambertz, F.K. Friederiszick,
H. Distel, I.H. Pawlowitzki, R. Nicole, K.G. Ober,
J. Ruckes:
Die nosologische Stellung des XO/XY-Mosaizismus.
Arch. Gynäk. 206, 369 - 410 (1968)
- RICHARDS, B.W., A. Stewart:
XO/XY mosaicism and non-fluorescing Y chromosome in
a male.
Hum. Genet. 45, 331 - 338 (1978)
- SCHMID, M.:
Demonstration of Y/autosomal translocations using
Distamycin A.
Hum. Genet. 53, 107 - 109 (1979)
- SCHWEIZER, D., P. Ambros, M. Andrieu:
Modification of DAPI banding on human chromosomes
by prestaining with a DNA binding oligopeptide
antibiotic, distamycin A.
Exp. Cell Res. 111, 327 - 332 (1978)
- SOHVAL, A.R.:
"Mixed" gonadal dysgenesis: a variety of hermaphro-
ditism.
Amer. J. hum. Genet. 15, 155 (1963)
- SOHVAL, A.R.:
Hermaphroditism with "atypical" or "mixed" gonadal
dysgenesis.
Amer. J. Med. 36, 281 (1964)
- STEVENSON, A.C., J. Bedford, G. Mitford, S. Barberton:
A patient with 45,X/46,XXq-/46,XXq-dic karyotype.
J. Med. Genet. 8, 513 - 516 (1971)
- TAILLEMITE, J.L., J. van den Akker, M.F. Portmo, N. le
Porrier, Ch. Roux:
Mosaïque 45,X/46,XY avec Y petit et non fluorescent.
Ann. Génét. 21, n° 2, 116 - 119 (1978)

TJIO, J., A. Levan:

The chromosome number of man.

Hereditas (Lund) 42, 1 (1956)

WALDEYER, W.:

Über Karyokinese und ihre Beziehung zu den Befruchtungsvorgängen.

Arch. mikr. Anat. 32, 1 (1888)

WILSON, M.G., A.J. Ebbin, N.W. Shinno, M.D. Towner,
J.W. Towner:

Sex chromosome mosaicism of X/XY or X/XY/XXY.

Birth Defects, Orig. Artic. Ser. XI, No. 5,

255 - 266 (1975)

WINIWARTER, H.:

Étude sur la spermatogenese humaine. I. Cellule de Sertoli. II. Hétérochromosome et mitose de l'épithélium séminale.

Arch. Biol. 5, 27 (1912)

WINTERS, A.J., K. Benirschke, P. Whalley, P.C. MacDonald:

Mosaicism and lack of fluorescence of Y chromosome.

Obstet. Gynecol. 46, 367 - 370 (1975)

WISNIEWSKI, L.P., K. Hirschhorn:

Distamycin A-DAPI banding of nonfluorescent Y (Y^{nf}) chromosomes in 45,X/46,XY nf mosaicism.

Hum. Genet. 60, 130 - 132 (1980)

WYANDT, H.E., D.G. Wysham, S.K. Minden, R.S. Anderson,
F. Hecht:

Mechanisms of Giemsa banding of chromosomes. I. Giemsa G-11 banding with azure and eosin.

Exp. Cell Res. 102, 85 - 94 (1976)

YANAGISAWA, S.:

Structural abnormalities of the Y chromosome and abnormal external genitals.

Hum. Genet. 53, 183 - 188 (1980)

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Pfeiffer für die Überlassung des Themas und sowohl ihm als auch den Mitarbeitern des Instituts für die freundliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Jecht für seine Unterstützung.

Nicht zuletzt bin ich Frl. Czerwinski für die langwierigen Schreibarbeiten zu herzlichstem Dank verpflichtet.

Name: Günter Johann Stelzl

Geburtsdatum: 12.12.1956

Geburtsort: Immenreuth/Opf.

Eltern: Siegfried Stelzl, geb. 11.07.1927,
Techn. Bundesbahnoberamtsrat,
Luise Stelzl, geb. 31.03.1929, Hausfrau.

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1963 - 1967 Besuch der Volksschule in
Immenreuth/Opf.
1967 - 1976 Besuch des Otto-Hahn-Gymna-
siums in Marktredwitz.
1976 Erlangung der Allgemeinen Hochschul-
reife am Gymnasium Marktredwitz.

Wehrdienst: Juli 1976 - September 1977 Markgrafen-
Kaserne Bayreuth.

Studium: Seit Oktober 1977 Studium der Zahnmedizin
an der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg.
August 1978 Naturwissenschaftliche Vor-
prüfung.
April 1980 Zahnärztliche Vorprüfung.
Dezember 1982 Zahnärztliche Prüfung.

